

## 総合製品情報概要

抗CD38モノクローナル抗体

**サークリサ**<sup>®</sup> 点滴静注 100mg  
500mg

SARCLISA<sup>®</sup>

イサツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

薬価基準収載

：注意—医師等の処方箋により使用すること

### 1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

# CONTENTS

■ 開発の経緯	3
■ 特徴	4
■ 製品情報 (Drug Information)	6
警告	6
禁忌	6
組成・性状	6
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	6
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	7
重要な基本的注意	8
特定の背景を有する患者に関する注意	8
副作用	9
臨床検査結果に及ぼす影響	9
適用上の注意	10
その他の注意	10

日本標準商品分類番号 874291



抗CD38モノクローナル抗体

# サークリサ<sup>®</sup> 点滴静注

100mg  
500mg

SARCLISA<sup>®</sup>

イサツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

薬価基準収載

：注意—医師等の処方箋により使用すること

■ 臨床成績	11	■ 薬効薬理	118
臨床試験データパッケージ	11	作用機序	118
1. 国際共同第Ⅲ相試験(ICARIA試験)	12	臨床薬理試験	119
2. 海外第Ⅰb相試験[パートA](海外データ)	41	非臨床試験	123
3. 海外第Ⅰb相試験[パートB](海外データ)	47	■ 安全性薬理試験及び毒性試験	136
4. 国際共同第Ⅲ相試験(IKEMA試験)	51	■ 有効成分に関する理化学的知見	138
5. 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(ISLANDs試験)	86	■ 製剤学的事項	139
6. 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験[第Ⅰ相パート](海外データ)	99	■ 取扱い上の注意/包装/関連情報	140
7. 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験[第Ⅱ相ステージ1](海外データ)	103	■ 主要文献	141
8. 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験[第Ⅱ相ステージ2](海外データ)	108	■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所	142
■ 薬物動態	115	■ 付録	143
血中濃度	115		
吸収	116		
分布	117		
代謝	117		
排泄	117		
特定の背景を有する患者	117		
薬物相互作用	117		

## 開発の経緯

サークリサ®点滴静注[一般名：イサツキシマブ(遺伝子組換え)製剤]は、ヒト細胞表面抗原CD38に選択的に結合するIgG $\kappa$ 型抗CD38モノクローナル抗体である。CD38は多発性骨髄腫(MM)の腫瘍細胞表面に高頻度かつ一様に発現していることから、MMを有望な対象疾患と考え、開発が進められた。

サークリサは、IgGの定常領域(Fc)に依存する機序を介して補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性細胞傷害(ADCC)及び抗体依存性細胞貪食(ADCP)作用を示すだけでなく、Fc領域に依存しない機序を介した直接的なアポトーシス誘導により腫瘍細胞死を導くことができると考えられている。また、CD38の細胞外酵素活性阻害作用、ナチュラルキラー細胞の活性化作用及び制御性T細胞阻害作用を有していることも確認されている。

非臨床試験成績に基づき、海外では2009年に再発又は難治性のMMを含むCD38陽性造血器腫瘍患者を対象として、サークリサ単剤療法の臨床開発が開始された。第I相試験(TED10893試験)では、サークリサがMMに対する有効な薬剤であることを裏付ける科学的根拠が示された。その後、再発又は難治性のMM患者を対象とした、サークリサとポマリドミド及びデキサメタゾン(IsaPd)併用療法の試験(TCD14079試験)を含む、複数の第Ib相試験が2012年より開始された。第Ib相試験のTCD14079試験の成績等に基づき、IsaPd療法のサークリサの推奨用量が10mg/kgに設定され、国際共同第III相試験(EFC14335試験=ICARIA-MM study、通称ICARIA試験)が実施された。ICARIA試験では、IsaPd療法はPd療法と比べて主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)を有意に延長した。

以上から、ICARIA試験の結果に基づき、2019年8月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能又は効果とした製造販売承認申請を行い、2020年6月に承認を取得し、2020年8月に販売を開始した。

また、再発又は難治性のMM患者を対象にサークリサとカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン(IsaKd)併用療法の国際共同第III相試験(EFC15246試験、通称IKEMA試験)が実施された。IKEMA試験では、IsaKd療法はKd療法と比べて主要評価項目であるPFSを有意に延長した。

さらに、再発又は難治性のMM患者を対象に、サークリサ単剤療法の国内第I/II相試験(TED14095試験、通称ISLANDs試験)及びサークリサ単剤療法の海外第II相試験(TED10893試験)ステージ1、次いでサークリサ及びデキサメタゾン併用(Isa+d)療法の第II相試験(TED10893試験)ステージ2が開始された。これらの成績に基づき、サークリサ単剤療法及びIsa+d療法におけるサークリサの推奨用量が20mg/kgに設定された。

以上から、IKEMA試験、ISLANDs試験及びTED10893試験の結果に基づき、2020年12月に「ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与」及び「デキサメタゾン併用投与又は単独投与」を用法及び用量とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2021年11月に承認を取得した。

【サークリサの効能又は効果】  
再発又は難治性の多発性骨髄腫

## 特 徴

## 1. 新規抗CD38モノクローナル抗体です

・腫瘍細胞表面に発現しているCD38の酵素活性に必要な部位に結合し、腫瘍の増殖を抑制しました。 [118～135ページ参照]

・*In vitro*試験において、直接的アポトーシス誘導、CD38細胞外酵素活性阻害、補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞貪食(ADCP)、ナチュラルキラー(NK)細胞の活性化及び制御性T(Treg)細胞の抑制の7つの作用が確認されました。

[123～128ページ参照]

## 2. ポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の国際共同第Ⅲ相試験のICARIA-MM study (ICARIA試験)で以下の点が確認されました

・レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤(PI)の両剤抵抗例を含む、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者が対象とされました。

レナリドミド及びPIの両剤既治療例は100%、両剤抵抗例は70%以上でした。

[15ページ参照]

・主要評価項目であるPFSにおいて、IsaPd群のPd群に対する優越性が検証されました。

サークリサ+ポマリドミド+デキサメタゾン(IsaPd)群の無増悪生存期間(PFS)は11.5ヵ月、ポマリドミド+デキサメタゾン(Pd)群は6.5ヵ月であり(いずれも中央値)、IsaPd群で5.0ヵ月有意に延長することが検証されました( $p=0.001$ 、層別log-rank検定)。

[16ページ参照]

・副次評価項目の全奏効率(ORR)、最良部分奏効(VGPR)以上の奏効率、初回奏効までの期間、全生存期間(OS)において、IsaPd群のPd群に対する効果が検討されました。

[18～22ページ参照]

## 3. カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用療法の国際共同第Ⅲ相試験(IKEMA試験)で以下の点が確認されました

・1～3の前治療数を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者が対象とされました。

・主要評価項目であるPFSにおいて、IsaKd群のKd群に対する優越性が検証されました。

サークリサ+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン(IsaKd)群のPFS中央値は未到達、カルフィルゾミブ+デキサメタゾン(Kd)群は19.2ヵ月、ハザード比は0.53であり、有意に延長することが検証されました( $p=0.0007$ 、層別log-rank検定)。

[55ページ参照]

・副次評価項目のORR、VGPR以上の奏効率、VGPR以上の微小残存病変(MRD)、奏効期間(DOR)、OSにおいて、IsaKd群のKd群に対する効果が検討されました。

[57～61ページ参照]

## 特 徴

4. サークリサ(Isa)単剤療法の国内第I/II相試験(ISLANDs試験)で以下の点が確認されました
- ・多発性骨髄腫に対して免疫調節薬(IMiDs)及びPIを含む3以上の前治療数を有する、又は両剤に難治性の日本人患者が対象とされました。20mg/kg群全体のIMiDs抵抗例は90.9%、PI抵抗例は87.9%でした。  
[89ページ参照]
  - ・第I相の主要評価項目である安全性が検討されました。  
[90～91ページ参照]
  - ・第II相の主要評価項目であるORRは全体で36.4%でした( $p < 0.0001$ 、正確二項検定)。  
[91ページ参照]
  - ・副次評価項目のPFS、OSにおいて、Isa単剤療法の効果が検討されました。  
[92ページ参照]
5. デキサメタゾン併用療法の海外第I/II相試験(TED10893試験)の第II相ステージ2で以下の点が確認されました
- ・多発性骨髄腫に対してIMiDs及びPIを含む3以上の前治療数を有する、又は両剤に抵抗性である患者が対象とされました。IMiDs及びPIの両剤既治療例はIsa単剤群99.1%、サークリサ+デキサメタゾン(Isa+d)群100%、両剤抵抗例はIsa単剤群69.7%、Isa+d群76.4%でした。  
[110ページ参照]
  - ・主要評価項目であるORRはIsa単剤群23.9%、Isa+d群43.6%でした( $p = 0.0083$ 、Fisher正確確率検定)。  
[111ページ参照]
  - ・副次評価項目のクリニカルベネフィット率、DOR、PFS、OSにおいて、Isa+d群のIsa単剤群に対する効果が検討されました。  
[111～112ページ参照]
6. 安全性は以下のとおりです
- ・重大な副作用として、Infusion reaction(アナフィラキシー、呼吸困難、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、鼻閉、高血圧、嘔吐、悪心等)、骨髄抑制(好中球減少、血小板減少、発熱性好中球減少、貧血、リンパ球減少等)、感染症(肺炎、敗血症等)が報告されています。
  - ・主な副作用として、不眠症、下痢、疲労(10%以上)、高血圧、呼吸困難、悪心(10%未満5%以上)、食欲減退、頭痛、心房細動、咳嗽、嘔吐、背部痛、体重減少(5%未満)が報告されています。
  - ・電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

## 警告

### 1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

## 禁忌

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 組成・性状

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名		サークリサ点滴静注100mg 1バイアル中	サークリサ点滴静注500mg 1バイアル中
有効成分	イサツキシマブ (遺伝子組換え)	100mg/5mL (20mg/mL)	500mg/25mL (20mg/mL)
添加剤	L-ヒスチジン	7.3mg	36.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	11.1mg	55.5mg
	精製白糖	500mg	2500mg
	ポリソルベート80	1mg	5mg

本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

#### 3.2 製剤の性状

販売名	サークリサ点滴静注100mg	サークリサ点滴静注500mg
性状	無色～微黄色の液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	約1.2～1.4(生理食塩液に対する比)	

## 効能又は効果、 効能又は効果に 関連する注意

### 4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、デキサメタゾンとの併用による投与及び本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.4 参照]

用法及び用量、  
用法及び用量に  
関連する注意

6. 用法及び用量

〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉  
通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回20mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。[17.1.1-17.1.3 参照]

7.2 本剤投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始15～60分前に、本剤と併用するデキサメタゾン(本剤単独投与の場合はデキサメタゾン以外の副腎皮質ホルモン剤)、抗ヒスタミン剤、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること<sup>\*1, 2</sup>。  
[11.1.1 参照]

7.3 本剤は175mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は400mg/時を超えないこと。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度(mg/時)	
	初回投与	2回目投与以降
投与開始 0～60分	175	175
投与開始 60～90分	225	275
投与開始 90～120分	275	375
投与開始 120～150分	325	400
投与開始 150～180分	375	400
投与開始 180分以降	400	400

7.4 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の休業、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

・Grade 2<sup>注)</sup>：

Grade 1<sup>注)</sup>以下に回復するまで休業すること。回復後、87.5mg/時の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合には、30分ごとに50mg/時ずつ最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。

・Grade 3<sup>注)</sup>以上：

本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

7.5 Grade 3又は4<sup>注)</sup>の好中球減少が発現した場合、好中球数が1000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまで休業すること。[11.1.2 参照]

注) GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

\*1 サークリサ投与開始の60分前から15分前までの間に前投薬の投与を終了すること

\*2 最初の4回のサークリサ投与においてInfusion reactionが認められなかった場合は、以後のサークリサ投与における前投薬の必要性を再検討することができる

## 重要な 基本的注意

## 特定の背景を 有する患者に 関する注意

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]
- 8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査を実施すること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。[12.1 参照]

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。また、*CD38* 遺伝子欠損マウスで免疫系及び骨に対する影響が報告されており、本剤の妊娠中の曝露により胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。[9.4 参照]

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 副作用

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 Infusion reaction

アナフィラキシー、呼吸困難、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、鼻閉、高血圧、嘔吐、悪心等のInfusion reaction (43.8%)があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2、7.4 参照]

## 11.1.2 骨髄抑制

好中球減少(15.2%)、血小板減少(5.6%)、発熱性好中球減少(2.0%)、貧血(3.0%)、リンパ球減少(0.4%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.5、8.1 参照]

## 11.1.3 感染症(23.7%)

肺炎(7.5%)、敗血症(0.7%)等の重篤な感染症があらわれることがある。

## 11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
代謝および栄養障害			食欲減退
精神障害	不眠症		
神経系障害			頭痛
心臓障害			心房細動
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	咳嗽
胃腸障害	下痢	悪心	嘔吐
筋骨格系および結合組織障害			背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労		
その他			体重減少

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するためにジチオスレイトール(DTT)処理(本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する)を考慮すること。なお、Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。[8.2 参照]

12.2 本剤はIgG $\kappa$ 型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgG $\kappa$ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効(CR)の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

臨床検査  
結果に  
及ぼす影響

## 適用上の 注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
- 14.1.2 調製前にバイアル内を目視検査し、溶液(通常は無色～微黄色)に変色あるいは異物が認められた場合は使用しないこと。
- 14.1.3 250mLの日局生理食塩液又は5%ブドウ糖液の点滴バッグから本剤の必要量(mL)と同量を抜き取り、本剤を加えて総量250mLの希釈液を調製する。本剤の投与量が2000mgを超える場合は、希釈液の濃度が8mg/mLを超えない範囲で2バッグに分けて調製すること。
- 14.1.4 点滴バッグはポリオレフィン(ポリエチレン、ポリプロピレン等)製、DEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含むポリ塩化ビニル製あるいはエチレン-酢酸ビニル製を使用すること。
- 14.1.5 点滴バッグを反転させて希釈液を穏やかに混和する。振盪しないこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤の希釈液を投与する際は、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又はナイロン製のインラインフィルター(孔径：0.2又は0.22 $\mu$ m)を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル(DEHPの有無は問わない)又はポリエチレン製の投与セットを用いること。
- 14.2.2 本剤の希釈液は、ただちに使用しない場合は2～8℃で保管し、48時間以内に使用すること。その後、室温では8時間以内(本剤の点滴時間を含む)に使用すること。
- 14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。
- 14.2.4 本剤の未使用残液は適切に廃棄すること。

## その他の 注意

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 15.1.2 臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、乳房血管肉腫、骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。

2021年11月改訂(第3版)電子化された添付文書に基づき作成

臨床試験  
データ  
パッケージ

本項では一部承認外の成績を含む臨床成績を記載しています。サークリサの開発過程では、用量探索試験として実施された海外第I b相臨床試験 (TCD14079) パートA、固定輸注量による安全性を確認するために実施された海外第I b相臨床試験 (TCD14079) パートB、日本人患者におけるサークリサの忍容性を確認するために実施された国内第I/II相臨床試験 (ISLANDs試験)、サークリサ単剤における安全性及び有効性を確認するために実施された海外第I/II相試験 (TED10893) ステージ1が、承認された用法及び用量と異なる投与方法によって一部の症例で実施されました。また、海外第I/II相試験 (TED10893) ステージ1では承認された効能又は効果と異なる症例が一部含まれました。  
サークリサの承認時には、これらの試験を含む臨床成績が評価されました。

臨床試験データパッケージ

承認時に評価された試験

相	試験番号	対象	例数	目的及び試験デザイン
海外第Ib相	TCD14079 [パートA]	再発又は難治性の多発性骨髄腫	45	ボマリドミド+デキサメタゾンと併用した際のサークリサの安全性を検討し、推奨用量を決定する多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照試験
海外第Ib相	TCD14079 [パートB]	再発又は難治性の多発性骨髄腫	47	ボマリドミド+デキサメタゾン併用下でサークリサを固定輸注量で投与し、Infusion reactionを評価する多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照、単群試験
国内第I/II相	TED14095 (ISLANDs試験)	日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫	第I相：8 第II相：28	第I相：サークリサ単剤の安全性、薬物動態及び有効性を検討する多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照、用量漸増試験 第II相：サークリサ単剤の推奨用量による有効性、特に奏効率を検討する多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照、単群試験
海外第I/II相	TED10893	CD38陽性造血器腫瘍患者 再発又は難治性の多発性骨髄腫	第I相：89 第II相ステージ1：97 第II相ステージ2：165	用量制限毒性に基づいてサークリサ単剤投与の最大耐量及び最大投与量を決定する多施設共同、非ランダム化、非盲検、用量漸増試験 サークリサ単剤の効果を検討し、推奨用量及びレジメンを選択する多施設共同、ランダム化、非盲検試験 サークリサ単剤及びデキサメタゾンと併用したときのサークリサの有効性及び安全性、特に奏効率を評価する多施設共同、ランダム化、非盲検試験
国際共同第III相	EFC14335 (ICARIA-MM study、ICARIA試験)	再発又は難治性の多発性骨髄腫	307	ボマリドミド+デキサメタゾンと比較し、サークリサ+ボマリドミド+デキサメタゾンの無増悪生存期間の延長効果を検証する多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験
国際共同第III相	EFC15246 (IKEMA試験)	再発又は難治性の多発性骨髄腫	302	カルフィルゾミブ+デキサメタゾンと比較し、サークリサ+カルフィルゾミブ+デキサメタゾンの無増悪生存期間の延長効果を検証する多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は6～10ページをご参照ください。

## 国際共同 第Ⅲ相試験 (ICARIA試験)

### ■ 1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ICARIA-MM study、ICARIA試験)<sup>1,2)</sup>

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (EFC14335/ICARIA-MM) [承認時評価資料].

2) Attal M, et al. Lancet. 2019; 394(10214): 2096-2107.

本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

#### ● 試験概要

試験デザイン：国際共同、第Ⅲ相、多施設、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験

**目的**：再発又は難治性の多発性骨髄腫 (MM) 患者を対象として、ポマリドミド+デキサメタゾン (Pd) 療法と比較したサークリサ (イサツキシマブ) +ポマリドミド+デキサメタゾン (IsaPd) 療法の無増悪生存期間の延長効果を検証する。

**対象**：多発性骨髄腫に対してレナリドミド及びプロテアソーム阻害剤の単剤又は併用療法を含む2以上の前治療数を有し、直近の治療実施中又は終了後60日以内に疾患進行 (PD) が認められた患者

**方法**：治験責任 (分担) 医師による組入れ基準の確認後、双方向自動応答技術 (IRT) を用いて患者をIsaPd (治験薬) 群又はPd (対照) 群に1:1でランダム化した。

#### <サークリサ：静脈内投与>

10mg/kgを28日間サイクルの1サイクル目はDay 1、8、15及び22、2サイクル目以降はDay 1及び15に投与した。

#### <ポマリドミド：経口投与>

4mgを28日間サイクルのDay 1～21に投与した。

#### <デキサメタゾン：経口/静脈内投与>

40mg (75歳以上の患者には20mg) を28日間サイクルのDay 1、8、15及び22に投与した (IsaPd群では、デキサメタゾンを経口投与する場合は前投薬の前、静脈内投与する場合は前投薬の後に投与)。

#### <前投薬 (IsaPd群)>

IsaPd群では、サークリサ投与前15～30分 (60分を超えない) に以下の順序で前投薬を実施した。

- ・アセトアミノフェン：650～1,000mg経口投与
- ・ラニチジン<sup>\*1</sup>：50mg静脈内投与 (又は同等物) <sup>\*1</sup> 現在は使用されていない
- ・ジフェンヒドラミン：25～50mg静脈内投与<sup>\*2</sup> (又は同等物) <sup>\*2</sup> 国内で適応外

#### <投与期間>

PD、許容できない有害事象の発現、又はその他の理由による中止まで継続した。

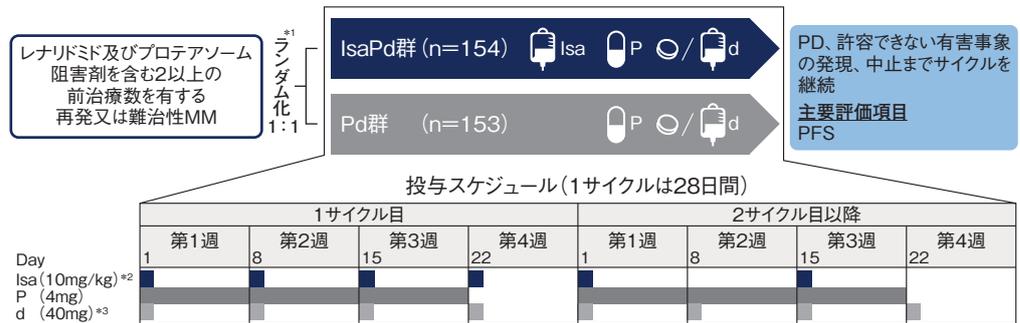
#### <観察期間>

観察期間は、投与前期間、投与期間及び投与後期間の3つに分けられた。最終投与後来院は治験薬の最終投与後30日に実施した。

#### <追跡期間>

ランダム化した日から最後に患者に連絡を取った日までの期間と定義した。

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)



\*1, 年齢(75歳未満、75歳以上)及び前治療数(2又は3、4以上)を層別因子として用いた  
なお、全移植術(導入療法、動員、移植前処置、移植、地固め療法及び維持療法)はライン数1とみなした;  
\*2, IsaPd群のみ; \*3, 75歳以上の患者は20mgに減量

効果は独立効果判定委員会(IRC; Independent Review Committee)で検討された。情報へのアクセスは、必要とされる場合に制限された。

主要評価項目：無増悪生存期間(PFS)

副次評価項目：国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)の基準に基づく全奏効率(ORR) [厳格な完全奏効(sCR)、完全奏効(CR)、最良部分奏効(VGPR)及び部分奏効(PR)が認められた患者の割合]、全生存期間(OS)、無増悪期間、細胞遺伝学的高リスク集団におけるPFS、奏効期間(DOR)、最良総合効果、クリニカルベネフィット率、初回奏効までの期間、最良奏効までの期間、次治療までの期間(TTNT)、並びに患者報告アウトカム[EORTC QLQ-C30、EORTC骨髄腫モジュール(MY20)及び欧州QOLグループ質問票(EQ-5D-5L)]

探索的評価項目：微小残存病変(MRD)

解析計画：<有効性>

Kaplan-Meier法を用いて、無増悪期間、細胞遺伝学的高リスク集団におけるPFS、DOR、初回奏効までの期間、最良奏効までの期間及びTTNTを解析することを計画した。

- ・PFSは、IRC評価に基づきIsaPd群とPd群を比較することを計画した。また、IRTに入力された層別因子(年齢及び前治療数)を用いて層別化したCox比例ハザードモデルにより、ハザード比とその95%信頼区間(CI)の推定値の算出、Kaplan-Meier法による群別の解析、並びに有効性の一貫性を示すための部分集団解析を行い、層別化した有意水準0.025(片側)のlog-rank検定を行うことを計画した。
- ・最良総合効果、ORR及びクリニカルベネフィット率は、IRC及び治験責任(分担)医師の評価によるITT集団を対象に記述統計量を用いて要約することを計画した。Clopper-Pearson法を用いてCIの算出を計画した。IRCの評価による全奏効率は、IRTに入力された層別因子で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて群間比較することを計画した。

## 国際共同 第Ⅲ相試験 (ICARIA試験)

- ・ PFS、OS及びORRについては、事前に規定したサブグループ[年齢(65歳未満、65～74歳、75歳以上)、腎機能[推算糸球体濾過量(eGFR) 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満]、前治療数(2～3、4以上)、自家移植歴(あり、なし)、細胞遺伝学的リスク(高リスク、標準リスク)、レナリドミド抵抗性(あり、なし)、プロテアソーム阻害剤(PI)抵抗性(あり、なし)、レナリドミド及びPI抵抗性(あり、なし)、直近のレナリドミドに抵抗性(あり、なし)、直近のPIに抵抗性(あり、なし)、ISS病期分類(I、II、III)及びR-ISS病期分類(I、II、III)]においてサブグループ解析を行うことを計画した。PFSについては、IsaPd群とPd群のハザード比を層別Cox比例ハザードモデルにて算出し、サブグループ間での交互作用検定を行うことを計画した。
- ・ OSの解析では、IRTに入力された層別因子(年齢及び前治療の数)で層別化した片側log-rank検定を用いてIsaPd群とPd群を比較することを計画した。O'Brien-Flemingの $\alpha$ 消費関数を用いて、OSの中間及び最終解析における名目有意水準を求めることを計画した。最終的なOSの比較における名目有意水準(片側)は、220件のイベント(死亡)に対して0.0244(HR=0.767に相当)と推定された。
- ・ MRDは、CRを達成した患者の骨髄検体(ベースライン/スクリーニング時及びCR確認時に採取した骨髄穿刺液)を用いて次世代シーケンシングにより評価することを計画した。MRD陰性の患者数及びMRD陰性までの期間は、3つの閾値( $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 及び $10^{-6}$ )で群別に要約することを計画した。

### <安全性>

治験薬投与下の有害事象(有害事象及び重篤な有害事象)については、重症度、重篤度及び治験薬との因果関係別に、有害事象が発現した患者数(n)とその割合(%)を群別に示すこととした。有害事象、重篤な有害事象及び死亡の曝露補正解析を実施することを計画した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、群全体及び治験薬ごとに要約することを計画した。

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)

●患者背景(ITT集団)

項目		全体集団		日本人集団	
		IsaPd群 (n=154)	Pd群 (n=153)	IsaPd群 (n=9)	Pd群 (n=4)
年齢(歳)	中央値(範囲)	68.0(36-83)	66.0(41-86)	67.0(61-81)	65.5(41-85)
	<65	54(35.1%)	70(45.8%)	2(22.2%)	2(50.0%)
	65~74	68(44.2%)	54(35.3%)	5(55.6%)	1(25.0%)
	≥75	32(20.8%)	29(19.0%)	2(22.2%)	1(25.0%)
性別	男性	89(57.8%)	70(45.8%)	6(66.7%)	2(50.0%)
	女性	65(42.2%)	83(54.2%)	3(33.3%)	2(50.0%)
人種	白人	118(76.6%)	126(82.4%)	0	0
	黒人又はアフリカ系 アメリカ人	1(0.6%)	3(2.0%)	0	0
	アジア人	21(13.6%)	15(9.8%)	9(100%)	4(100%)
	ハワイ先住民又は 太平洋諸島系住民	2(1.3%)	1(0.7%)	0	0
	不明	12(7.8%)	8(5.2%)	0	0
ECOG PS	0	55(35.7%)	69(45.1%)	6(66.7%)	2(50.0%)
	1	83(53.9%)	68(44.4%)	3(33.3%)	1(25.0%)
	2	16(10.4%)	16(10.5%)	0	1(25.0%)
eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	n	140	141	—	—
	≥90	26(18.6%)	27(19.1%)	—	—
	≥60<90	60(42.9%)	67(47.5%)	—	—
	≥30<60	53(37.9%)	47(33.3%)	—	—
	≥15<30	1(0.7%)	0	—	—
ISS病期分類*	I	64(41.6%)	51(33.3%)	6(66.7%)	0
	II	53(34.4%)	56(36.6%)	2(22.2%)	3(75.0%)
	III	34(22.1%)	43(28.1%)	1(11.1%)	1(25.0%)
	不明	3(1.9%)	3(2.0%)	0	0
R-ISS病期分類*	I	39(25.3%)	31(20.3%)	4(44.4%)	0
	II	99(64.3%)	98(64.1%)	5(55.6%)	4(100%)
	III	16(10.4%)	24(15.7%)	0	0
細胞遺伝学的リスク*	高リスク**	24(15.6%)	36(23.5%)	1(11.1%)	2(50.0%)
	標準リスク	103(66.9%)	78(51.0%)	7(77.8%)	2(50.0%)
	不明/欠測	27(17.5%)	39(25.5%)	1(11.1%)	0
β <sub>2</sub> ミクログロブリン*(mg/L)	n	151	150	9	4
	<3.5	77(51.0%)	65(43.3%)	8(88.9%)	1(25.0%)
	≥3.5<5.5	40(26.5%)	42(28.0%)	0	2(50.0%)
	≥5.5	34(22.5%)	43(28.7%)	1(11.1%)	1(25.0%)
アルブミン*(g/L)	<35	52(33.8%)	48(31.4%)	2(22.2%)	2(50.0%)
	≥35	102(66.2%)	105(68.6%)	7(77.8%)	2(50.0%)
血清LDH*	≤正常上限値	106(68.8%)	102(66.7%)	6(66.7%)	2(50.0%)
	>正常上限値	48(31.2%)	51(33.3%)	3(33.3%)	2(50.0%)
MMの病型*	IgG	104(67.5%)	101(66.0%)	7(77.8%)	3(75.0%)
	IgA	33(21.4%)	41(26.8%)	0	1(25.0%)
	IgM	2(1.3%)	0	0	0
	κ鎖のみ	8(5.2%)	7(4.6%)	1(11.1%)	0
	λ鎖のみ	7(4.5%)	4(2.6%)	1(11.1%)	0
前治療数	中央値(範囲)	3.0(2-11)	3.0(2-10)	2.0(2-5)	3.5(2-5)
前治療	レナリドミド	154(100%)	153(100%)	9(100%)	4(100%)
	PI	154(100%)	153(100%)	9(100%)	4(100%)
薬剤抵抗性	免疫調節薬(IMiDs)	147(95.5%)	144(94.1%)	8(88.9%)	3(75.0%)
	レナリドミド	144(93.5%)	140(91.5%)	8(88.9%)	3(75.0%)
	PI	118(76.6%)	115(75.2%)	8(88.9%)	3(75.0%)
	IMiDs及びPI	113(73.4%)	110(71.9%)	7(77.8%)	3(75.0%)
	直前治療レジメン 直近のレナリドミド	150(97.4%) 93(60.4%)	151(98.7%) 88(57.5%)	9(100%) 8(88.9%)	4(100%) 3(75.0%)
薬剤不耐容	レナリドミド	10(6.5%)	12(7.8%)	1(11.1%)	1(25.0%)
	PI	19(12.3%)	21(13.7%)	1(11.1%)	1(25.0%)
	レナリドミド及びPI	4(2.6%)	4(2.6%)	0	1(25.0%)
喘息又はCOPD罹患歴	あり	16(10.4%)	17(11.1%)	—	—
自家移植歴	あり	83(53.9%)	90(58.8%)	—	—

\*試験登録時

\*\*del(17p)、t(4;14)、t(14;16)のうち1つ以上を有し、FISHによる検査でdel(17p)は50%、その他は30%カットオフ

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)

●投与状況、投与時間、追跡期間及び相対用量強度

投与期間中央値、サークリサの投与時間中央値及び相対用量強度中央値は以下のとおりであった。

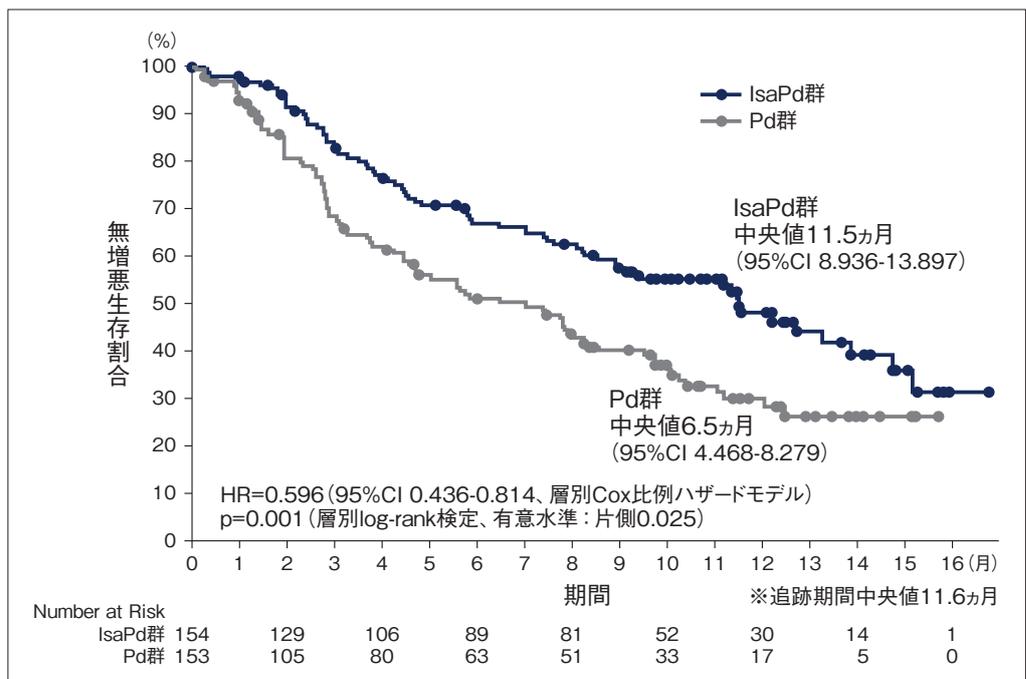
追跡期間中央値は11.6ヵ月であった。

		IsaPd群 (n=152)	Pd群 (n=149)
投与期間中央値(範囲)	週	41 (1.3-76.7)	24 (1.0-73.7)
	サイクル	10 (1-19)	6 (1-18)
投与継続中の例数		65	35
12サイクル以上の投与を受けた例数		55	38
サークリサ投与時間中央値	初回	3.3時間	—
	2回目以降	2.8時間	—
相対用量強度中央値(四分位範囲)	サークリサ	92.3% (19.7-111.1)	—
	ポマリドミド	85.1% (22.9-103.7)	93.3% (37.2-118.5)
	デキサメタゾン	87.8% (15.9-130.0)	96.3% (30.3-300.0)

●無増悪生存期間(PFS)[主要評価項目：検証的解析結果]

PFS中央値\*は、IsaPd群11.5ヵ月、Pd群6.5ヵ月であり、IsaPd群で約5.0ヵ月有意に延長することが検証された(p=0.001、層別log-rank検定)。

またハザード比(HR)は0.596であり、死亡又は増悪リスクが約40%低下することが認められた(層別Cox比例ハザードモデル)。



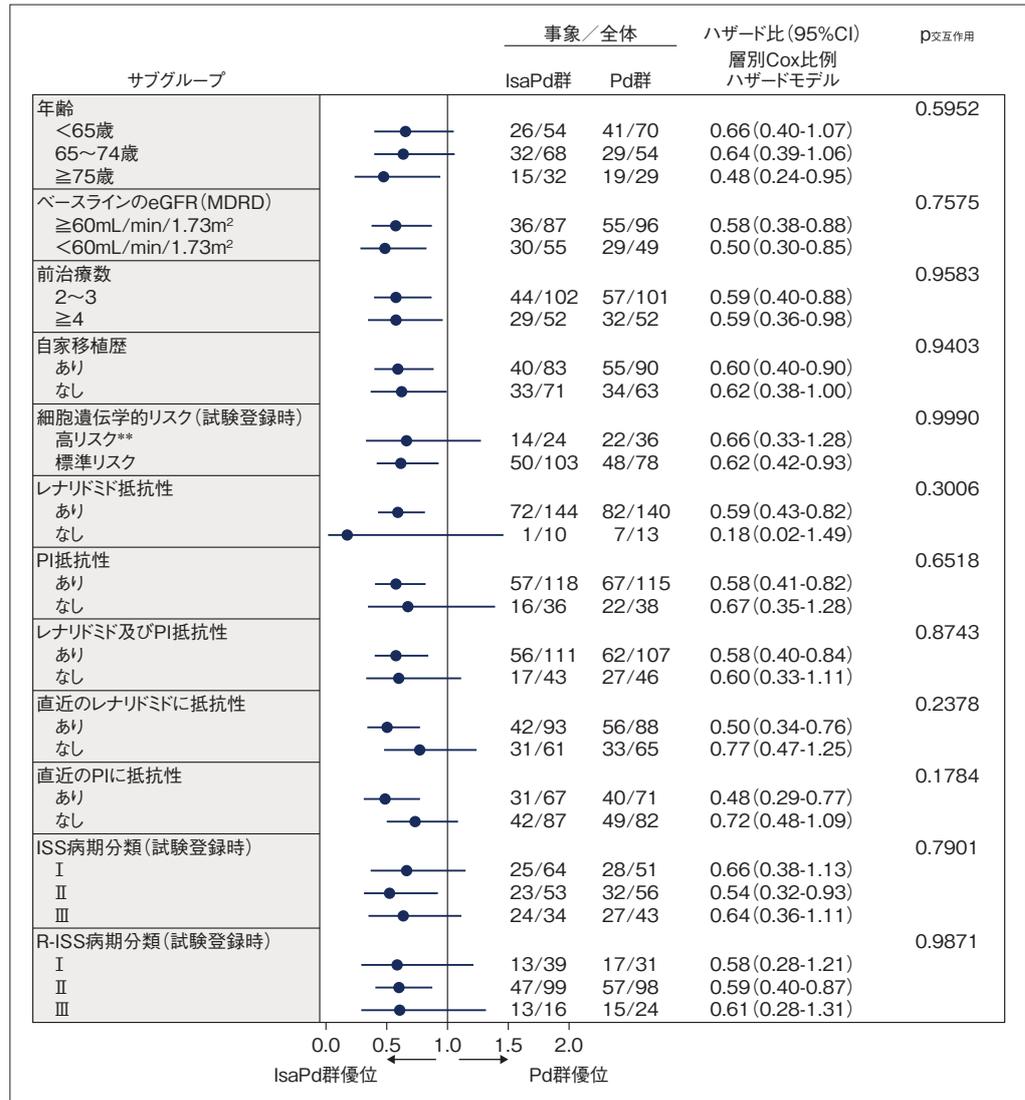
\*中央検査機関のデータ及びX線画像の中央判定結果を用いてIRCが評価した

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)

●背景因子別のPFS[主要評価項目のサブグループ解析]

サブグループの各群が10例以上の場合に、PFSのサブグループ解析を実施し、結果は以下のとおりであった。

また、 $p_{交互作用}$ 値\*はいずれも0.1以上であった(交互作用検定、有意水準10%)。



\*交互作用検定の $p_{交互作用}$ 値が0.1未満の場合、サブグループ間で有意差ありとみなす

\*\*del(17p)、t(4;14)、t(14;16)のうち1つ以上を有し、FISHによる検査でdel(17p)は50%、その他は30%カットオフ

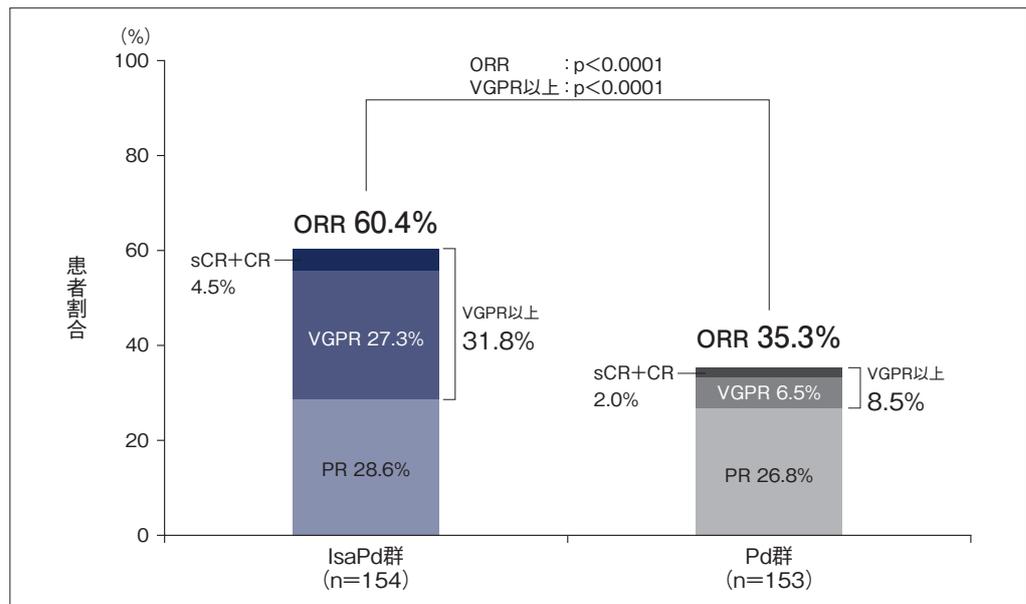
国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)

●全奏効率(ORR)、最良総合効果及びクリニカルベネフィット率[副次評価項目]

ORRはIsaPd群60.4%、Pd群35.3%であった(p<0.0001、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

さらに、VGPR以上が認められた患者の割合はIsaPd群31.8%、Pd群8.5%であった(p<0.0001、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

クリニカルベネフィット率(Minimal response以上)もIsaPd群66.9%、Pd群46.4%であった。



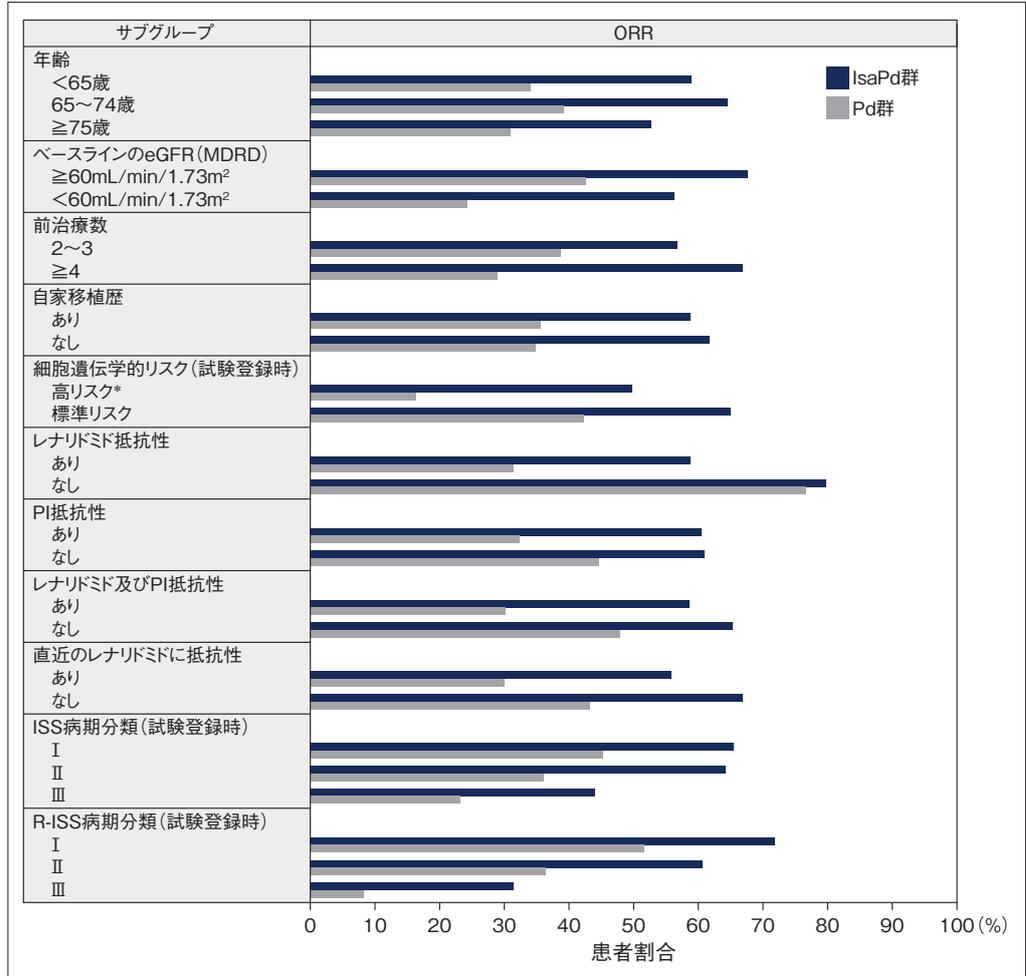
	IsaPd群 (n=154)	Pd群 (n=153)
ORR	93 (60.4%)	54 (35.3%)
sCR	0	1 (0.7%)
CR	7 (4.5%)	2 (1.3%)
VGPR	42 (27.3%)	10 (6.5%)
PR	44 (28.6%)	41 (26.8%)
MR	10 (6.5%)	17 (11.1%)
病勢安定	33 (21.4%)	45 (29.4%)
PDではない	4 (2.6%)	3 (2.0%)
PD	6 (3.9%)	14 (9.2%)
未確定PD	1 (0.6%)	4 (2.6%)
未評価	7 (4.5%)	16 (10.5%)
クリニカルベネフィット*	103 (66.9%)	71 (46.4%)

\*最良総合効果でMR以上が認められた患者

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)

●背景因子別のORR[副次評価項目のサブグループ解析]

事前に規定したサブグループについてORRのサブグループ解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



\*del(17p), t(4;14), t(14;16)のうち1つ以上を有し、FISHによる検査でdel(17p)は50%、その他は30%カットオフ

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)

●奏効期間(DOR\*)[副次評価項目]

PR以上と判定された患者 (IsaPd群93例、Pd群54例) におけるDOR中央値は、IsaPd群13.3ヵ月(95%CI: 10.612-算出不能)、Pd群11.1ヵ月(95%CI: 8.542-算出不能)であった。奏効後に進行が認められた患者又は死亡した患者の割合は、IsaPd群34.4%及びPd群35.2%であった。

	IsaPd群 (n=93)	Pd群 (n=54)
イベント数	32 (34.4%)	19 (35.2%)
打ち切り数	61 (65.6%)	35 (64.8%)
Kaplan-Meier法によるDOR(月)		
25パーセンタイル(95%CI)	8.2(5.257-10.612)	7.4(5.585-8.772)
中央値(95%CI)	13.3(10.612-NC)	11.1(8.542-NC)
75パーセンタイル(95%CI)	NC(NC-NC)	NC(NC-NC)
層別ハザード比(95%CI)	0.83(0.464-1.474)	

NC, 算出不能

\*DOR, duration of response

●初回奏効までの期間[副次評価項目]

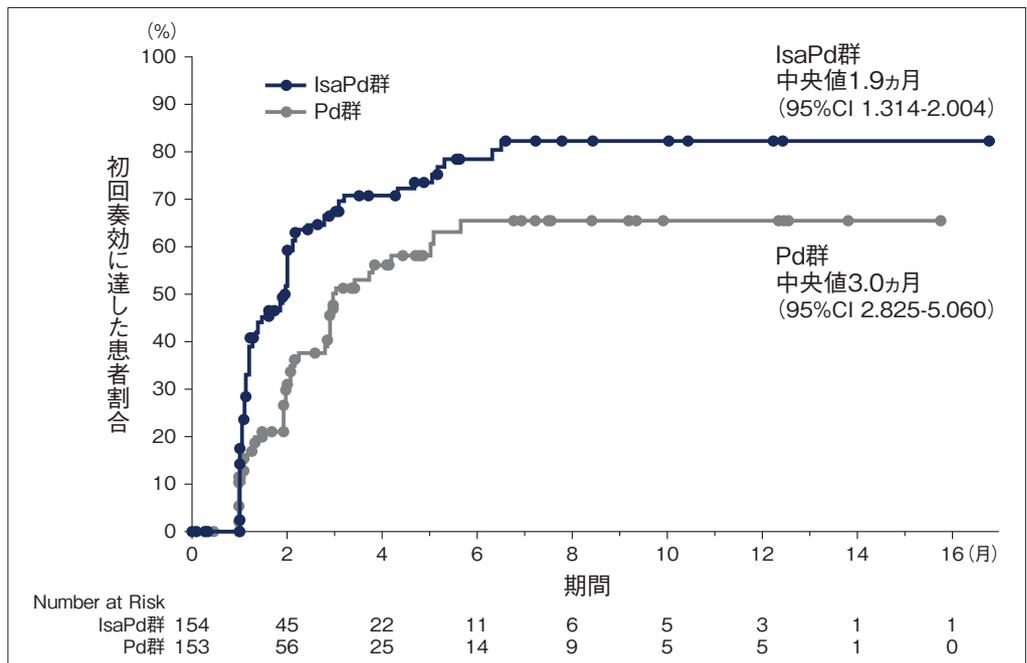
全ての患者の初回奏効までの期間中央値は、IsaPd群1.9ヵ月(95%CI: 1.31-2.00)、Pd群3.0ヵ月(95%CI: 2.83-5.06)であった。

VGPR以上に到達するまでの期間中央値は、IsaPd群10.6ヵ月(95%CI: 5.651-算出不能)、Pd群未到達であった。

6ヵ月時点におけるVGPR以上の累積確率は、IsaPd群0.4(95%CI: 0.324-0.519)、Pd群0.1(95%CI: 0.070-0.224)であった。

PR以上の効果が認められた患者 (IsaPd群93例、Pd群54例) の初回奏効までの期間中央値は、IsaPd群1.2ヵ月(35日)、Pd群1.9ヵ月(58日)であった。

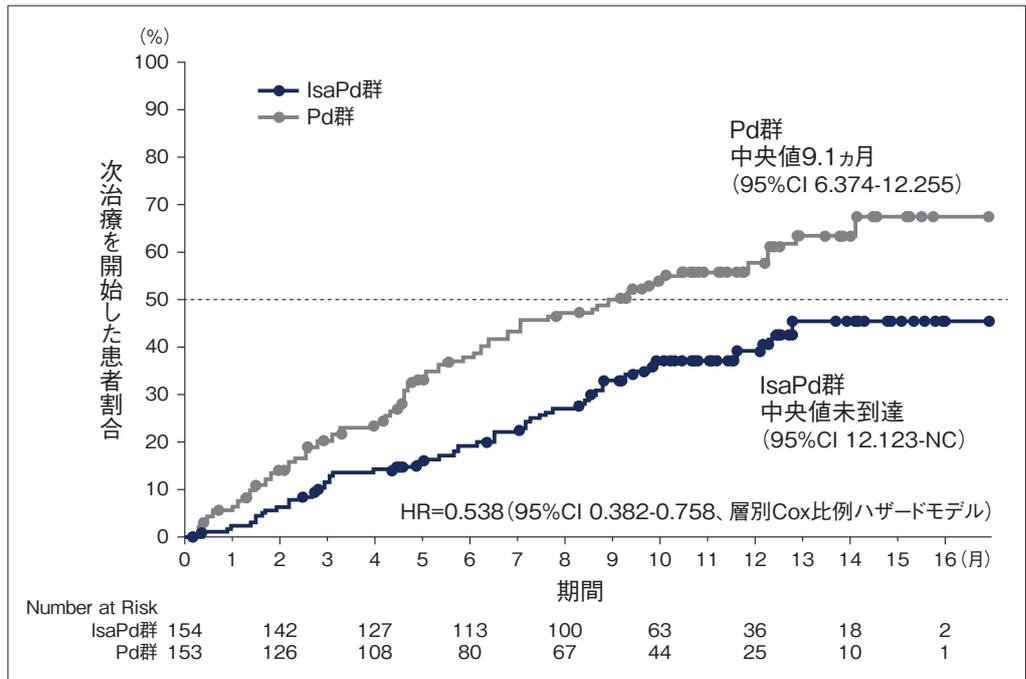
VGPR以上の効果が認められた患者 (IsaPd群49例、Pd群13例) の初回奏効までの期間中央値は、IsaPd群2.9ヵ月(88日)、Pd群3.0ヵ月(90日)であった。



国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)

●次治療までの期間(TTNT)[副次評価項目]

IsaPd群39%及びPd群54%が骨髄腫に対する次治療を開始した。TTNT中央値がIsaPd群では未到達、Pd群では9.1ヵ月(95%CI:6.374-12.255)であった(p=0.0003、層別log-rank検定)。



NC, 算出不能

●次治療

骨髄腫に対する次治療を受けた患者(IsaPd群60例、Pd群83例)において、次治療としてダラツムマブを投与された患者の割合はIsaPd群10.0%、Pd群54.2%であった。免疫調節薬(IMiDs)を投与された患者の割合はIsaPd群23.3%、Pd群22.9%、アルキル化剤を投与された患者の割合はIsaPd群66.7%、Pd群39.8%であった。

骨髄腫に対する次治療を受けた患者 n(%)	IsaPd群 (n=60)	Pd群 (n=83)
アルキル化剤	40(66.7%)	33(39.8%)
PI	34(56.7%)	39(47.0%)
ボルテゾミブ	18(30.0%)	21(25.3%)
カルフィルゾミブ	21(35.0%)	19(22.9%)
イキサゾミブ	0	3(3.6%)
IMiDs	14(23.3%)	19(22.9%)
レナリドミド	7(11.7%)	6(7.2%)
ポマリドミド	5(8.3%)	11(13.3%)
サリドマイド	3(5.0%)	3(3.6%)
抗体薬(ダラツムマブ)	6(10.0%)	45(54.2%)
その他(アテゾリズマブ)*	0	2(2.4%)

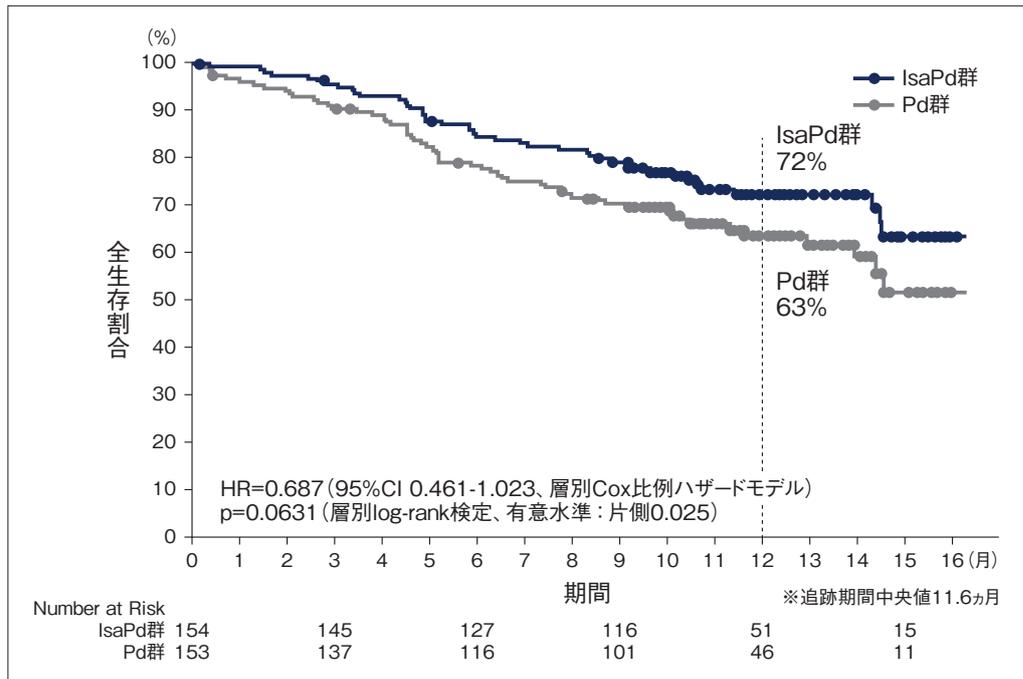
\*アテゾリズマブのMMに対する適応は国内未承認

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)

●全生存期間(OS)[副次評価項目]

いずれの群もOS中央値は未到達であった。12ヵ月時点の生存率は、IsaPd群で72%、Pd群で63%であった。

確認されたイベント数は99件であり、O'Brien-Flemingの $\alpha$ 消費関数を用いたOSの名目有意水準(片側)は0.0008であった。



●微小残存病変(MRD)[探索的評価項目]

治験責任(分担)医師評価でCRであった場合又は臨床的必要性に応じて、MRD評価用の骨髄検体を採取した(IsaPd群14例、Pd群2例)。ITT解析の結果、MRD陰性が認められた患者は、IsaPd群では、閾値 $10^{-4}$ で10例(6.5%)、閾値 $10^{-5}$ で8例(5.2%)、閾値 $10^{-6}$ で2例(1.3%)であった。

	骨髄検体を1つ以上採取した人数	骨髄検体を2つ以上採取した人数	閾値 $10^{-4}$	閾値 $10^{-5}$	閾値 $10^{-6}$
IsaPd群(n=154)	14(9.1%)	2(1.3%)	10(6.5%)	8(5.2%)	2(1.3%)
Pd群(n=153)	2(1.3%)	0	0	0	0

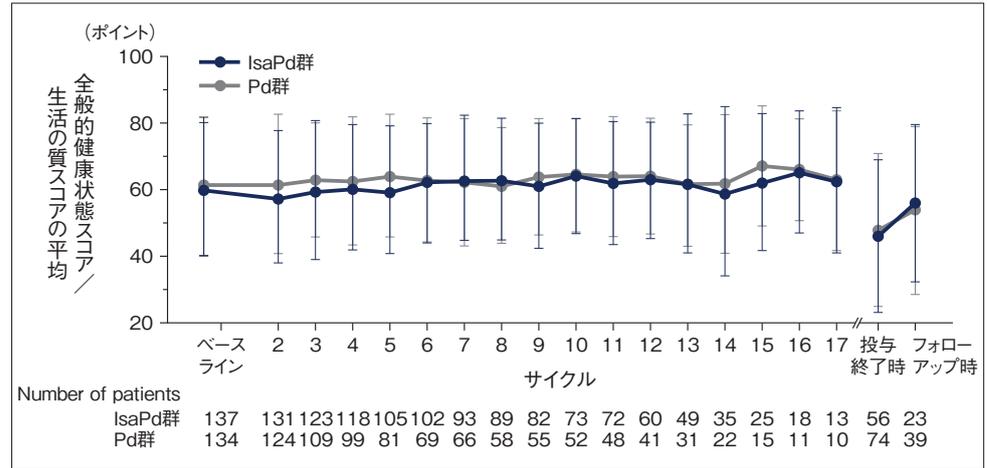
閾値 $10^{-5}$ でMRD陰性が認められたIsaPd群の8例のうち、6例はCR、1例は生化学的CR(CRの全ての基準を満たしたが、骨髄中の形質細胞数が欠測)、1例はPDではない(ベースライン時の中央検査機関で測定したM蛋白が測定可能病変の基準値を下回っていたため、奏効の評価不能)と判断された。Pd群でMRD陽性であった2例のうち、1例はCR、1例は生化学的CRであった。

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)

●参考情報

全般的健康状態[副次評価項目]

EORTC QLQ-C30の全般的健康状態スコア/生活の質スコアを測定した。  
結果は以下のとおりであった。



## 国際共同 第Ⅲ相試験 (ICARIA試験)

### ●安全性データ

#### <有害事象>

いずれかの群で10%以上発現した有害事象を以下に示す。

	IsaPd群(n=152)		Pd群(n=149)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	151(99.3%)	132(86.8%)	146(98.0%)	105(70.5%)
好中球減少症	71(46.7%)	70(46.1%)	50(33.6%)	48(32.2%)
Infusion reaction	58(38.2%)	4(2.6%)	2(1.3%)	0
上気道感染	43(28.3%)	5(3.3%)	26(17.4%)	1(0.7%)
下痢	39(25.7%)	3(2.0%)	29(19.5%)	1(0.7%)
気管支炎	36(23.7%)	5(3.3%)	13(8.7%)	1(0.7%)
肺炎	31(20.4%)	25(16.4%)	26(17.4%)	23(15.4%)
疲労	26(17.1%)	6(3.9%)	32(21.5%)	0
背部痛	25(16.4%)	3(2.0%)	22(14.8%)	2(1.3%)
便秘	24(15.8%)	0	26(17.4%)	0
悪心	23(15.1%)	0	14(9.4%)	0
呼吸困難	23(15.1%)	6(3.9%)	15(10.1%)	2(1.3%)
無力症	23(15.1%)	5(3.3%)	27(18.1%)	4(2.7%)
発熱	22(14.5%)	2(1.3%)	21(14.1%)	2(1.3%)
末梢性浮腫	20(13.2%)	1(0.7%)	16(10.7%)	0
血小板減少症	19(12.5%)	18(11.8%)	18(12.1%)	18(12.1%)
発熱性好中球減少症	18(11.8%)	18(11.8%)	3(2.0%)	3(2.0%)
嘔吐	18(11.8%)	2(1.3%)	5(3.4%)	0
関節痛	16(10.5%)	4(2.6%)	13(8.7%)	1(0.7%)
筋痙縮	14(9.2%)	0	15(10.1%)	0

日本人集団のいずれかの群で3例以上に発現した有害事象は、好中球減少症がIsaPd群7例(77.8%)、Pd群3例(75.0%)、Infusion reactionがIsaPd群4例(44.4%)、上咽頭炎がIsaPd群4例(44.4%)、上気道の炎症がIsaPd群3例(33.3%)であった。

#### <重篤な有害事象>

	IsaPd群(n=152)	Pd群(n=149)
例数(%)	94例(61.8%)	80例(53.7%)
主な事象	肺炎23例、発熱性好中球減少症10例、PD7例、Infusion reaction及び尿路感染が各6例	肺炎23例、PD7例、急性腎障害6例

日本人集団における重篤な有害事象の発現は、IsaPd群のみで4例(44.4%)に認められた。その内訳は、肺炎が2例並びに骨髄異形成症候群、脱水、腫瘍崩壊症候群、頭蓋内動脈瘤、心房細動、慢性閉塞性肺疾患及び全身健康状態低下が各1例であった。

#### <投与中止に至った有害事象>

	IsaPd群(n=152)	Pd群(n=149)
例数(%)	11例(7.2%)	19例(12.8%)
主な事象	死亡2例	血小板減少症7例、肺炎3例、好中球減少症、敗血症性ショックが各2例

日本人集団における全ての治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は、IsaPd群で2例(22.2%)に認められ、その内訳は、骨髄異形成症候群及び全身健康状態低下(Grade 3以上、各1例)であった。

## 国際共同 第Ⅲ相試験 (ICARIA試験)

### <死亡に至った有害事象>

	IsaPd群 (n=152)	Pd群 (n=149)
例数 (%)	3例 (2.0%)	6例 (4.0%)
事象	敗血症、インフルエンザ性肺炎、肝不全及び多臓器機能不全症候群が各1例	敗血症性ショック2例、肺炎、頭蓋内出血、敗血症及び尿路感染が各1例

治験薬との因果関係が否定できない事象が、IsaPd群1例 (0.7%)、Pd群2例 (1.3%) に認められた。その内訳は、IsaPd群で敗血症1例、Pd群で肺炎及び尿路感染が各1例であった。

日本人集団における死亡に至った有害事象はみられなかった。

### <Infusion reaction (IR)>

初回投与時に58件、2回目以降に5件発現し、1件を除き投与日当日に回復した。なお遅発性IRは認められなかった。主な症状は、呼吸困難、咳嗽、悪寒、悪心、主な重篤な症状は高血圧、呼吸困難であった。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
IsaPd群 (n=152)	6 (3.9%)	48 (31.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)

### <臨床検査値に基づく血液学的異常>

Grade 4の好中球数減少、Grade 3~4のリンパ球数減少及び白血球数減少はIsaPd群で多く報告された(5%超の差)。また、Grade 3~4の貧血及び血小板数減少の発現割合は以下のとおりであった。

	IsaPd群 (n=152)			Pd群 (n=149)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
好中球数減少	146 (96.1%)	37 (24.3%)	92 (60.5%)	137 (93.2%)	57 (38.8%)	46 (31.3%)
リンパ球数減少	140 (92.1%)	64 (42.1%)	19 (12.5%)	137 (93.2%)	52 (35.4%)	12 (8.2%)
白血球数減少	149 (98.0%)	70 (46.1%)	28 (18.4%)	140 (95.2%)	58 (39.5%)	13 (8.8%)
血小板数減少	127 (83.6%)	22 (14.5%)	25 (16.4%)	118 (80.3%)	14 (9.5%)	22 (15.0%)
貧血	151 (99.3%)	48 (31.6%)	0	145 (98.6%)	41 (27.9%)	0

### <好中球減少症と血小板減少症に対する処置と、関連する有害事象>

好中球減少症はコロニー刺激因子 (G-CSF) の使用で、血小板減少症は血小板輸血の実施で管理された。

	IsaPd群 (n=152)	Pd群 (n=149)
好中球減少症		
G-CSFの使用	69.1%	53.0%
好中球減少に伴う感染症	25.0%	19.5%
血小板減少症		
血小板輸血の実施	14.5%	15.4%
出血	8.6%	11.4%

※本試験で使用されたG-CSFの用量及び用法は、本邦承認内容と異なる可能性がある。

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
3年  
フォローアップ  
解析

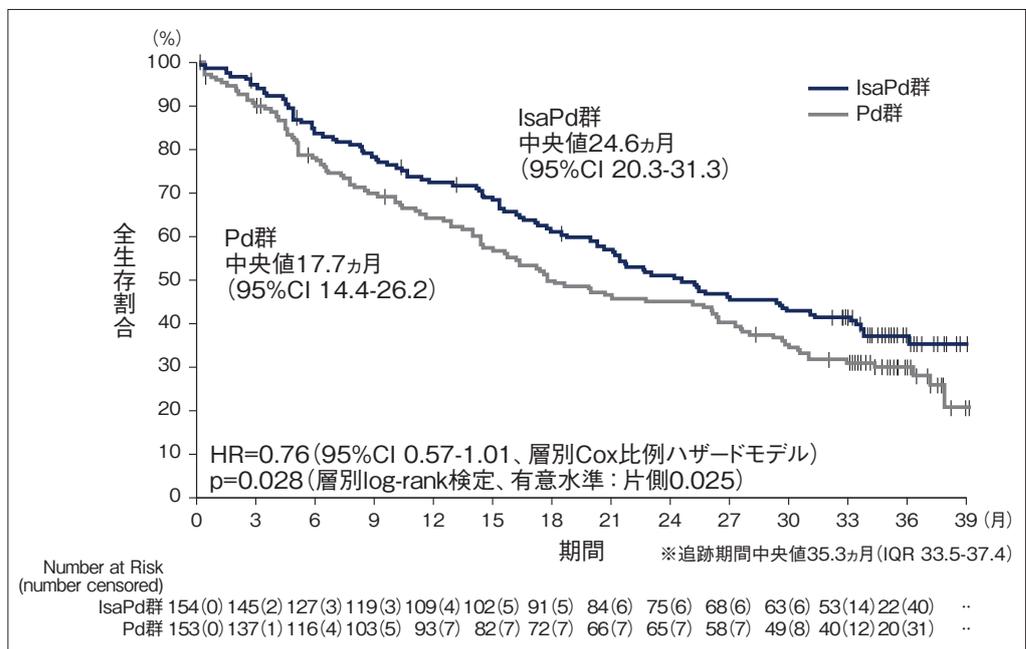
■ 国際共同第Ⅲ相試験(ICARIA試験)<sup>3)</sup>  
3年フォローアップ解析

3) Richardson PG, et al. Lancet Oncol. 2022; 23(3): 416-427.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は12~14ページを参照

● 全生存期間(OS) [副次評価項目]

OS中央値は、IsaPd群24.6ヵ月、Pd群17.7ヵ月であり、ハザード比(HR)は0.76であった。



国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
3年  
フォローアップ  
解析

## ●安全性データ

## ＜有害事象＞

いずれかの群で、Grade 1-2が10%以上、又はGrade 3/4/5が3%以上発現した有害事象を以下に示す。

	IsaPd群 (n=152)				Pd群 (n=149)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全有害事象	142(93%)	125(82%)	69(45%)	14(9%)	138(94%)	95(64%)	50(34%)	15(10%)
Infusion reaction	54(36%)	2(1%)	2(1%)	0	2(1%)*	0	0	0
上気道感染	50(33%)	5(3%)	0	0	28(19%)	2(1%)	0	0
下痢	46(30%)	3(2%)	0	0	32(22%)	2(1%)	0	0
気管支炎	36(24%)	7(5%)	0	0	16(11%)	1(1%)	0	0
末梢性浮腫	29(19%)	2(1%)	0	0	18(12%)	0	0	0
疲労	27(18%)	6(4%)	0	0	32(22%)	0	0	0
便秘	25(16%)	0	0	0	30(20%)	0	0	0
背部痛	25(16%)	4(3%)	0	0	24(16%)	2(1%)	0	0
呼吸困難	23(15%)	7(5%)	0	0	13(9%)	2(1%)	0	0
悪心	23(15%)	0	0	0	14(10%)	0	0	0
発熱	23(15%)	4(3%)	0	0	19(13%)	2(1%)	0	0
上咽頭炎	21(14%)	0	0	0	10(7%)	0	0	0
無力症	21(14%)	5(3%)	0	0	26(18%)	4(3%)	0	0
嘔吐	18(12%)	2(1%)	0	0	6(4%)	0	0	0
食欲減退	17(11%)	2(1%)	0	0	8(5%)	1(1%)	0	0
頭痛	16(11%)	0	0	0	9(6%)	0	0	0
筋痙縮	15(10%)	1(1%)	0	0	16(11%)	0	0	0
関節痛	14(9%)	3(2%)	0	0	15(10%)	1(1%)	0	0
好中球減少症	1(1%)	52(34%)	46(30%)	1(1%)	6(4%)	33(22%)	26(17%)	0
肺炎	14(9%)	34(22%)	3(2%)	0	12(8%)	29(20%)	2(1%)	1(1%)
発熱性好中球減少症	0	16(11%)	2(1%)	0	0	4(3%)	1(1%)	0
下気道感染	5(3%)	8(5%)	0	0	5(3%)	4(3%)	0	0
貧血	2(1%)	7(5%)	0	0	1(1%)	1(1%)	0	0
白内障	8(5%)	7(5%)	0	0	6(4%)	4(3%)	0	0
血小板減少症	3(2%)	6(4%)	17(11%)	0	0	8(5%)	14(9%)	0
尿路感染	14(9%)	6(4%)	1(1%)	1(1%)	13(9%)	1(1%)	0	1(1%)

\* : Pd群のInfusion reactionは、試験薬の最終投与後30日以内に開始した次治療下で観察された。

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
年齢別  
サブグループ  
解析

■ 国際共同第Ⅲ相試験(ICARIA試験)  
年齢別サブグループ解析<sup>1,4)</sup>

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (EFC14335/ICARIA-MM) [承認時評価資料].

4) Schjesvold FH, et al. Haematologica. 2020; 106(4): 1182-1187.

本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は12～14ページを参照

●患者背景[年齢別サブグループ解析]

項目		年齢(歳)					
		<65		65~74		≥75	
		IsaPd群 (n=54)	Pd群 (n=70)	IsaPd群 (n=68)	Pd群 (n=54)	IsaPd群 (n=32)	Pd群 (n=29)
年齢(歳)	中央値(範囲)	57.5(36-64)	58.0(41-64)	69.0(65-74)	69.0(65-74)	77.0(75-83)	78.0(75-86)
ISS病期 分類*	I	26(48.1%)	29(41.4%)	31(45.6%)	18(33.3%)	7(21.9%)	4(13.8%)
	II	19(35.2%)	21(30.0%)	22(32.4%)	23(42.6%)	12(37.5%)	12(41.4%)
	III	7(13.0%)	18(25.7%)	14(20.6%)	13(24.1%)	13(40.6%)	12(41.4%)
	不明	2(3.7%)	2(2.9%)	1(1.5%)	0	0	1(3.4%)
細胞 遺伝学的 リスク*	高リスク**	8(14.8%)	19(27.1%)	9(13.2%)	6(11.1%)	7(21.9%)	11(37.9%)
	標準リスク	36(66.7%)	37(52.9%)	47(69.1%)	32(59.3%)	20(62.5%)	9(31.0%)
	不明/欠測	10(18.2%)	14(20.0%)	12(17.6%)	16(29.6%)	5(15.6%)	9(31.0%)
MMの 病型*	IgG	38(70.4%)	47(67.1%)	45(66.2%)	32(59.3%)	21(65.6%)	22(75.9%)
	IgA	7(13.0%)	18(25.7%)	17(25.0%)	19(35.2%)	9(28.1%)	4(13.8%)
	IgM	1(1.9%)	0	1(1.5%)	0	0	0
	κ鎖のみ	5(9.3%)	4(5.7%)	2(2.9%)	1(1.9%)	1(3.1%)	2(6.9%)
	λ鎖のみ	3(5.6%)	1(1.4%)	3(4.4%)	2(3.7%)	1(3.1%)	1(3.4%)
前治療数	中央値(範囲)	3.0(2-10)	3.0(2-7)	3.0(2-8)	3.0(2-6)	3.0(2-11)	3.0(2-10)
前治療	レナリドミド	54(100%)	70(100%)	68(100%)	54(100%)	32(100%)	29(100%)
	PI	54(100%)	70(100%)	68(100%)	54(100%)	32(100%)	29(100%)
薬剤 抵抗性	レナリドミド	2(3.7%)	2(2.9%)	1(1.5%)	7(13.0%)	7(21.9%)	3(10.3%)
	PI	6(11.1%)	8(11.4%)	7(10.3%)	9(16.7%)	6(18.8%)	4(13.8%)
	レナリドミド及びPI	1(1.9%)	1(1.4%)	0	3(5.6%)	3(9.4%)	0

\*試験登録時

\*\*del(17p)、t(4;14)、t(14;16)のうち1つ以上を有し、FISHによる検査でdel(17p)は50%、その他は30%カットオフ

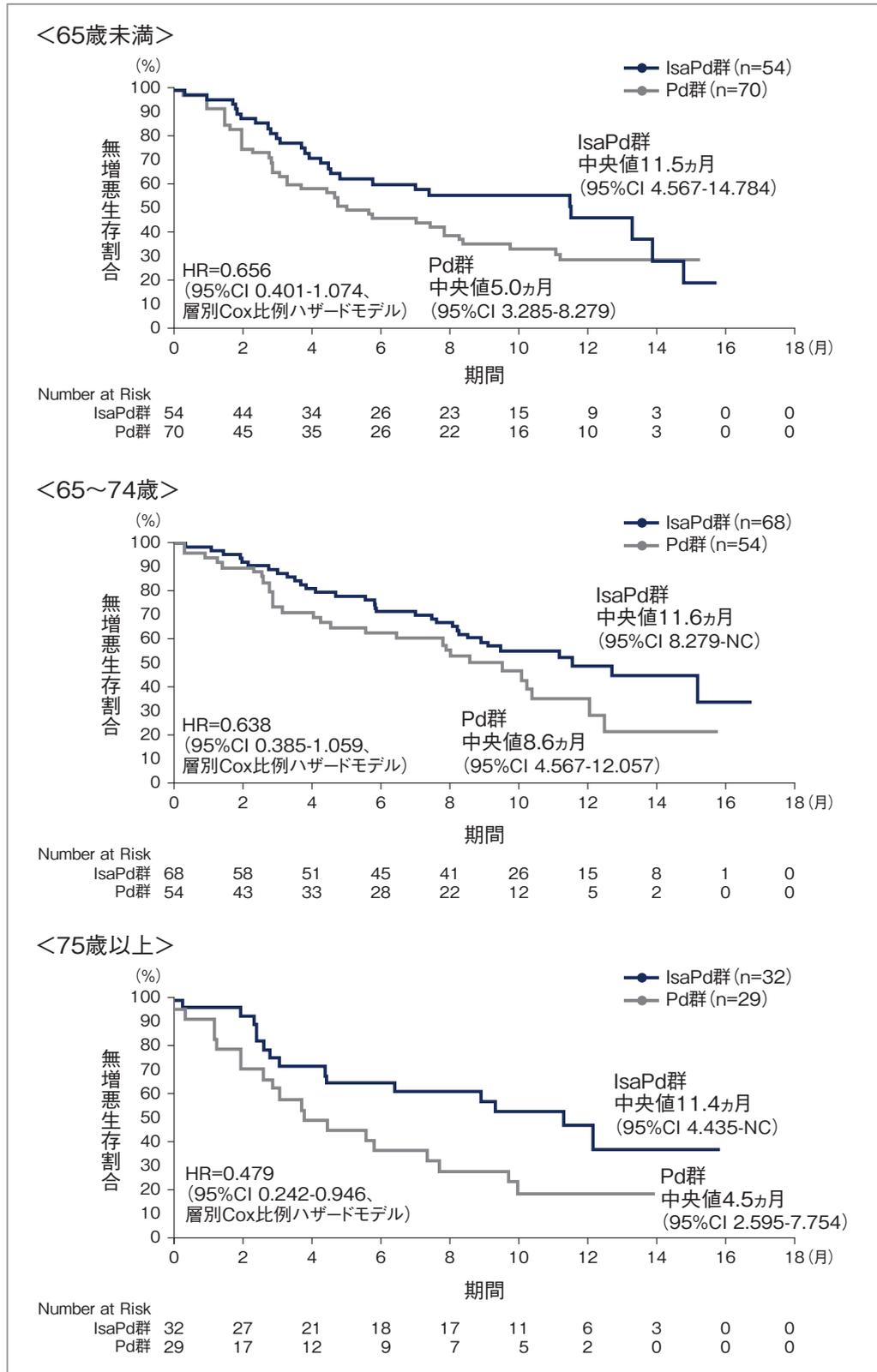
●投与状況[年齢別サブグループ解析]

投与期間中央値 (範囲)		年齢(歳)					
		<65		65~74		≥75	
		IsaPd群 (n=54)	Pd群 (n=68)	IsaPd群 (n=66)	Pd群 (n=53)	IsaPd群 (n=32)	Pd群 (n=28)
サイクル	8 (1-18)	6 (1-17)	10 (1-19)	7 (1-18)	11 (1-18)	5 (1-16)	
週	32.5 (4.0-72.1)	23 (1.0-67.6)	42.6 (1.3-76.7)	30.1 (1.3-73.7)	46.5 (3.1-74.1)	19.8 (1.7-64.6)	

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
年齢別  
サブグループ  
解析

●無増悪生存期間(PFS)[年齢別サブグループ解析]

PFSの年齢別サブグループ(65歳未満、65~74歳、75歳以上)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。

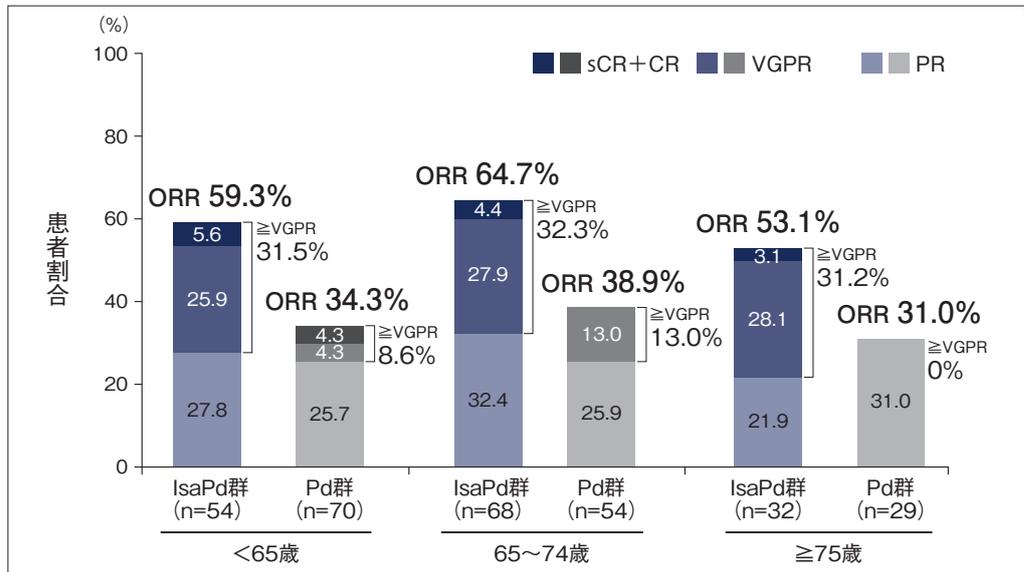


NC, 算出不能

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
年齢別  
サブグループ  
解析

●全奏効率(ORR)[年齢別サブグループ解析]

ORRの年齢別サブグループ(65歳未満、65~74歳、75歳以上)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



●安全性データ[年齢別サブグループ解析]

<有害事象>

いずれかの群で15%以上発現した有害事象を以下に示す。

	年齢(歳)					
	<65		65~74		≥75	
	IsaPd群 (n=54)	Pd群 (n=68)	IsaPd群 (n=66)	Pd群 (n=53)	IsaPd群 (n=32)	Pd群 (n=28)
全有害事象	53(98.1%)	66(97.1%)	66(100%)	52(98.1%)	32(100%)	28(100%)
好中球減少症	24(44.4%)	19(27.9%)	30(45.5%)	18(34.0%)	17(53.1%)	13(46.4%)
上気道感染	11(20.4%)	17(25.0%)	22(33.3%)	8(15.1%)	10(31.3%)	1(3.6%)
下痢	13(24.1%)	12(17.6%)	14(21.2%)	10(18.9%)	12(37.5%)	7(25.0%)
Infusion reaction	23(42.6%)	1(1.5%)	24(36.4%)	1(1.9%)	9(28.1%)	0
疲労	5(9.3%)	15(22.1%)	16(24.2%)	10(18.9%)	5(15.6%)	7(25.0%)
肺炎	9(16.7%)	17(25.0%)	18(27.3%)	7(13.2%)	4(12.5%)	2(7.1%)
便秘	9(16.7%)	12(17.6%)	11(16.7%)	7(13.2%)	4(12.5%)	7(25.0%)
無力症	9(16.7%)	11(16.2%)	9(13.6%)	9(17.0%)	5(15.6%)	7(25.0%)
気管支炎	11(20.4%)	7(10.3%)	17(25.8%)	5(9.4%)	8(25.0%)	1(3.6%)
背部痛	9(16.7%)	12(17.6%)	10(15.2%)	4(7.5%)	6(18.8%)	6(21.4%)
発熱	6(11.1%)	9(13.2%)	9(13.6%)	5(9.4%)	7(21.9%)	7(25.0%)
悪心	6(11.1%)	6(8.8%)	12(18.2%)	6(11.3%)	5(15.6%)	2(7.1%)
呼吸困難	9(16.7%)	4(5.9%)	7(10.6%)	6(11.3%)	7(21.9%)	5(17.9%)
血小板減少症	4(7.4%)	8(11.8%)	9(13.6%)	7(13.2%)	6(18.8%)	3(10.7%)
末梢性浮腫	6(11.1%)	6(8.8%)	8(12.1%)	7(13.2%)	6(18.8%)	3(10.7%)
尿路感染	5(9.3%)	4(5.9%)	8(12.1%)	2(3.8%)	2(6.3%)	8(28.6%)
不眠	4(7.4%)	6(8.8%)	4(6.1%)	5(9.4%)	5(15.6%)	1(3.6%)
嘔吐	5(9.3%)	2(2.9%)	8(12.1%)	0	5(15.6%)	3(10.7%)
転倒	0	1(1.5%)	3(4.5%)	2(3.8%)	5(15.6%)	5(17.9%)
急性腎障害	1(1.9%)	4(5.9%)	1(1.5%)	1(1.9%)	5(15.6%)	3(10.7%)

<その他>

	年齢(歳)					
	<65		65~74		≥75	
	IsaPd群 (n=54)	Pd群 (n=68)	IsaPd群 (n=66)	Pd群 (n=53)	IsaPd群 (n=32)	Pd群 (n=28)
Grade 3以上の有害事象	46(85.2%)	44(64.7%)	56(84.8%)	40(75.5%)	30(93.8%)	21(75.0%)
重篤な有害事象	31(57.4%)	32(47.1%)	41(62.1%)	32(60.4%)	22(68.8%)	16(57.1%)
投与中止に至った有害事象	4(7.4%)	7(10.3%)	2(3.0%)	8(15.1%)	5(15.6%)	4(14.3%)
死亡に至った有害事象	6(11.1%)	4(5.9%)	3(4.5%)	5(9.4%)	2(6.3%)	4(14.3%)

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
腎機能別  
サブグループ  
解析

■ 国際共同第Ⅲ相試験(ICARIA試験)  
腎機能別サブグループ解析<sup>1,5)</sup>

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (EFC14335/ICARIA-MM) [承認時評価資料].

5) Dimopoulos MA, et al. Leukemia. 2021; 35 (2): 562-572.

本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は12～14ページを参照

●患者背景[腎機能別サブグループ解析]

項目		eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )			
		<60		≥60	
		IsaPd群 (n=55)	Pd群 (n=49)	IsaPd群 (n=87)	Pd群 (n=96)
年齢(歳)	中央値(範囲)	71.0(39-83)	67.0(41-86)	66.0(36-82)	64.0(41-81)
	<65	15(27.3%)	18(36.7%)	34(39.1%)	49(51.0%)
	65~74	21(38.2%)	16(32.7%)	42(48.3%)	35(36.5%)
	≥75	19(34.5%)	15(30.6%)	11(12.6%)	12(12.5%)
性別	男性	33(60.0%)	23(46.9%)	49(56.3%)	42(43.8%)
	女性	22(40.0%)	26(53.1%)	38(43.7%)	54(56.3%)
ISS病期分類*	I	14(25.5%)	7(14.3%)	45(51.7%)	42(43.8%)
	II	16(29.1%)	16(32.7%)	32(36.8%)	36(37.5%)
	III	25(45.5%)	25(51.0%)	7(8.0%)	16(16.7%)
	不明	0	1(2.0%)	3(3.4%)	2(2.1%)
細胞遺伝学的リスク*	高リスク**	9(16.4%)	11(22.4%)	11(12.6%)	22(22.9%)
	標準リスク	36(65.5%)	29(59.2%)	63(72.4%)	47(49.0%)
	不明/欠測	10(18.2%)	9(18.4%)	13(14.9%)	27(28.1%)
MMの病型(診断時)	IgG	30(54.5%)	34(69.4%)	63(72.4%)	60(62.5%)
	IgA	16(29.1%)	9(18.4%)	16(18.4%)	30(31.3%)
	軽鎖(κ+λ)	7(12.7%)	6(12.2%)	7(8.0%)	5(5.2%)
前治療数	中央値(範囲)	3.0(2-11)	3.0(2-10)	3.0(2-11)	3.0(2-9)
前治療	レナリドミド	55(100%)	49(100%)	87(100%)	96(100%)
	PI	55(100%)	49(100%)	87(100%)	96(100%)
薬剤抵抗性	IMiDs	52(94.5%)	44(89.8%)	83(95.4%)	92(95.8%)
	レナリドミド	51(92.7%)	42(85.7%)	81(93.1%)	90(93.8%)
	PI	41(74.5%)	42(85.7%)	70(80.5%)	69(71.9%)
	レナリドミド及びPI	39(70.9%)	37(75.5%)	65(74.7%)	66(68.8%)
	直近のレナリドミド	35(63.6%)	22(44.9%)	48(55.2%)	59(61.5%)

\*試験登録時

\*\*del(17p)、t(4;14)、t(14;16)のうち1つ以上を有し、FISHによる検査でdel(17p)は50%、その他は30%カットオフ

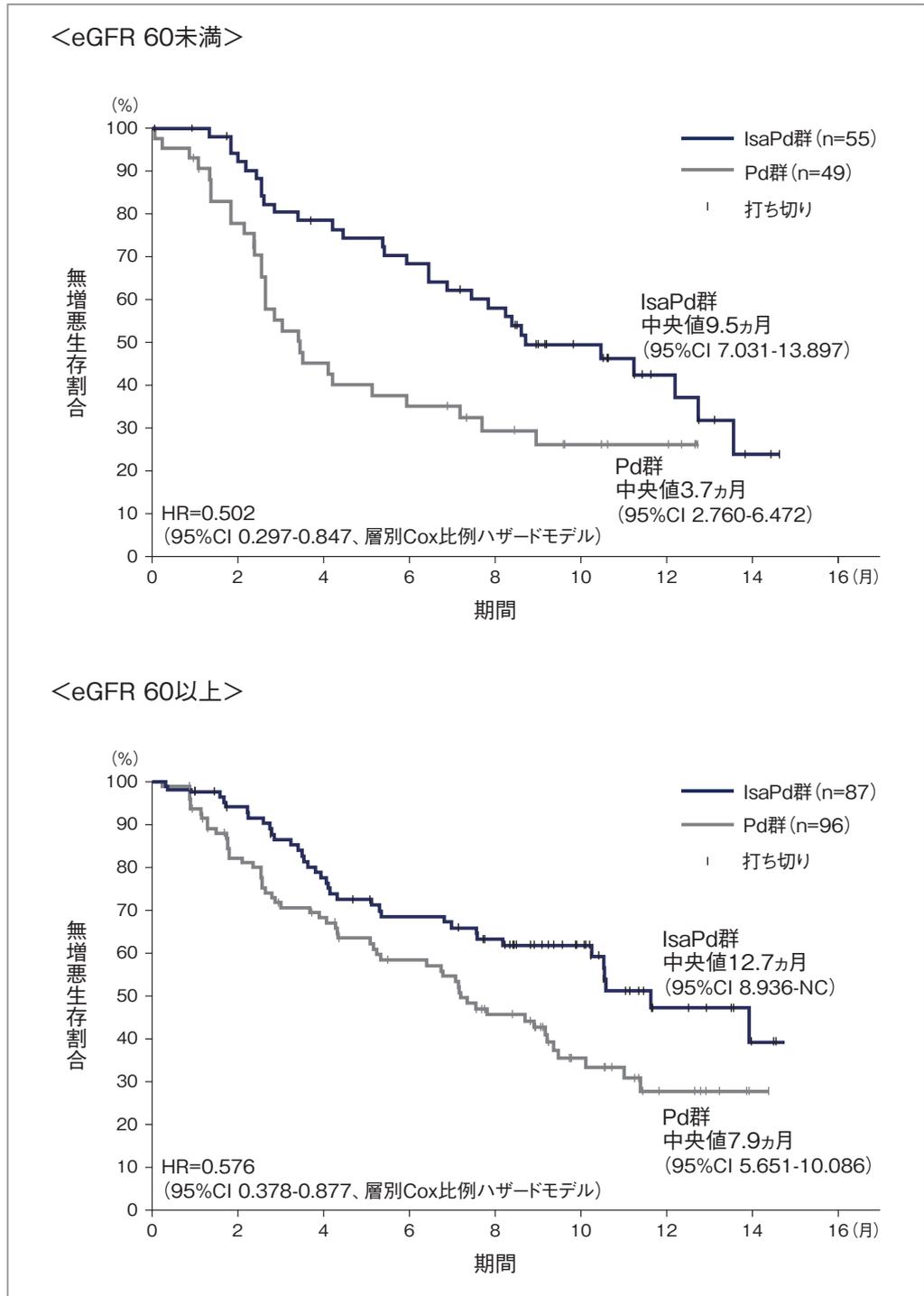
●投与状況[腎機能別サブグループ解析]

投与期間中央値 (範囲)	eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )			
	<60		≥60	
	IsaPd群 (n=55)	Pd群 (n=49)	IsaPd群 (n=87)	Pd群 (n=96)
サイクル	10 (1-18)	5 (1-16)	10 (1-19)	7 (1-18)
週	41.6 (4.0-74.1)	19.3 (1.0-65.0)	43.6 (3.1-76.7)	28.6 (1.7-73.7)

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
腎機能別  
サブグループ  
解析

●無増悪生存期間(PFS)[腎機能別サブグループ解析]

PFSの腎機能別サブグループ(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。

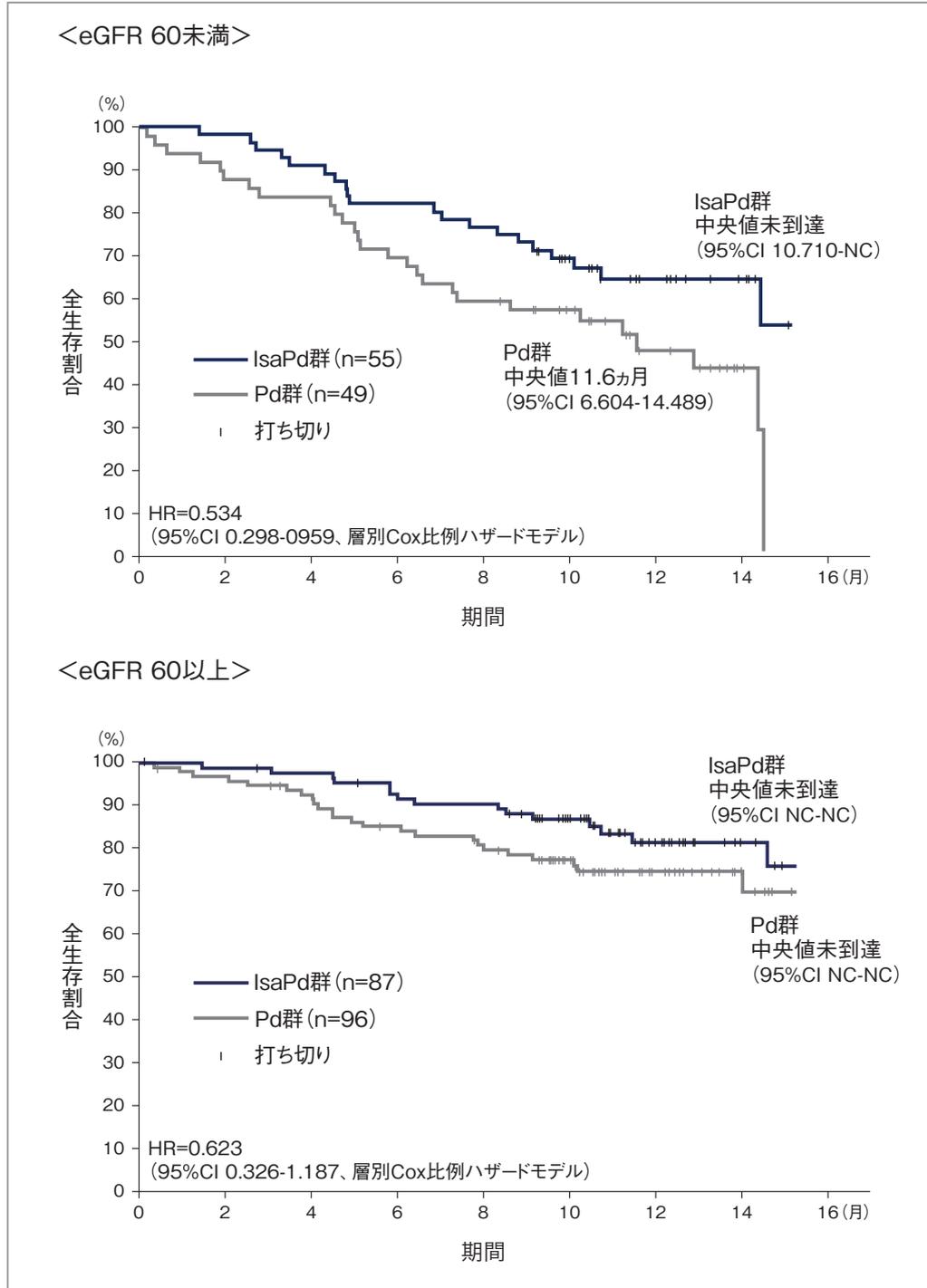


eGFRの単位: mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
NC, 算出不能

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
腎機能別  
サブグループ  
解析

●全生存期間(OS)[腎機能別サブグループ解析]

OSの腎機能別サブグループ(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。

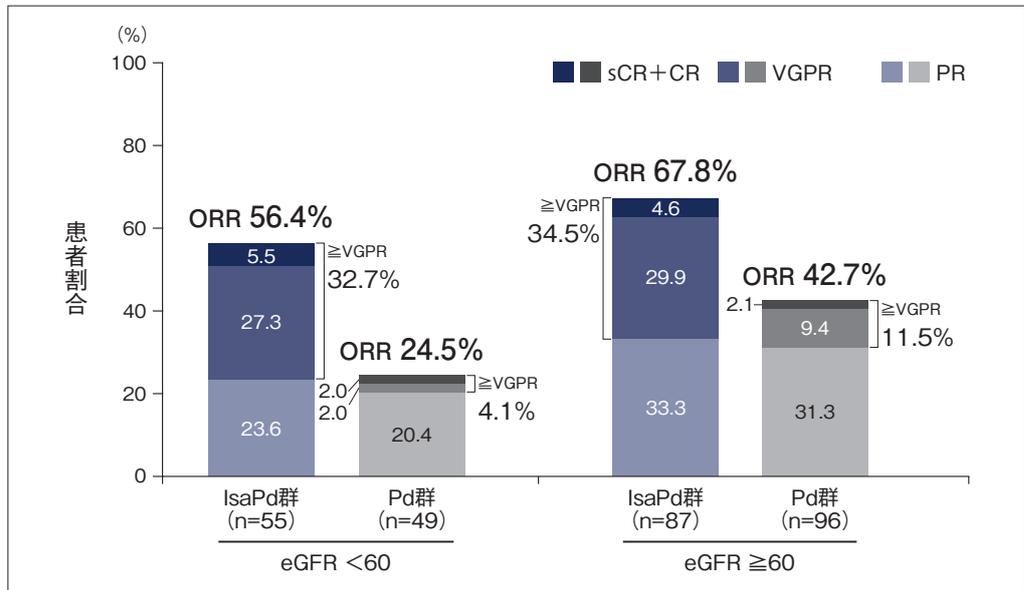


eGFRの単位: mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
NC, 算出不能

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
腎機能別  
サブグループ  
解析

●全奏効率(ORR)[腎機能別サブグループ解析]

ORRの腎機能別サブグループ(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



●安全性データ[腎機能別サブグループ解析]

<有害事象>

いずれかの群で15%以上発現した有害事象を以下に示す。

	eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )			
	<60		≥60	
	IsaPd群 (n=54)	Pd群 (n=47)	IsaPd群 (n=86)	Pd群 (n=94)
全有害事象	54 (100%)	47 (100%)	85 (98.8%)	91 (96.8%)
好中球減少症	24 (44.4%)	19 (40.4%)	43 (50.0%)	29 (30.9%)
上気道感染	16 (29.6%)	6 (12.8%)	27 (31.4%)	19 (20.2%)
下痢	15 (27.8%)	14 (29.8%)	22 (25.6%)	14 (14.9%)
肺炎	16 (29.6%)	12 (25.5%)	15 (17.4%)	14 (14.9%)
疲労	10 (18.5%)	13 (27.7%)	16 (18.6%)	18 (19.1%)
Infusion reaction	18 (33.3%)	1 (2.1%)	34 (39.5%)	1 (1.1%)
便秘	7 (13.0%)	8 (17.0%)	16 (18.6%)	17 (18.1%)
背部痛	14 (25.9%)	7 (14.9%)	11 (12.8%)	15 (16.0%)
無力症	6 (11.1%)	11 (23.4%)	12 (14.0%)	15 (16.0%)
気管支炎	11 (20.4%)	2 (4.3%)	21 (24.4%)	9 (9.6%)
発熱	12 (22.2%)	10 (21.3%)	8 (9.3%)	9 (9.6%)
悪心	6 (11.1%)	7 (14.9%)	16 (18.6%)	7 (7.4%)
末梢性浮腫	5 (9.3%)	6 (12.8%)	15 (17.4%)	10 (10.6%)
呼吸困難	5 (9.3%)	5 (10.6%)	16 (18.6%)	9 (9.6%)
血小板減少症	8 (14.8%)	8 (17.0%)	10 (11.6%)	9 (9.6%)
発熱性好中球減少症	9 (16.7%)	3 (6.4%)	8 (9.3%)	0

<その他>

	eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )			
	<60		≥60	
	IsaPd群 (n=54)	Pd群 (n=47)	IsaPd群 (n=86)	Pd群 (n=94)
Grade 3以上の有害事象	49 (90.7%)	37 (78.7%)	74 (86.0%)	63 (67.0%)
重篤な有害事象	42 (77.8%)	28 (59.6%)	44 (51.2%)	48 (51.1%)
投与中止に至った有害事象	6 (11.1%)	7 (14.9%)	5 (5.8%)	11 (11.7%)
死亡に至った有害事象	5 (9.3%)	6 (12.8%)	3 (3.5%)	6 (6.4%)

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
細胞遺伝学的  
リスク別  
サブグループ  
解析

■ 国際共同第Ⅲ相試験(ICARIA試験)<sup>6)</sup>  
細胞遺伝学的リスク別サブグループ解析

6) Harrison SJ, et al. Br J Haematol. 2021; 194(1): 120-131.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は12～14ページを参照

●患者背景①[細胞遺伝学的リスク別サブグループ解析]

細胞遺伝学的リスク	IsaPd群 (n=154)	Pd群 (n=153)
高リスク	24 (15.6%)	36 (23.5%)
del(17p)	14 (9.1%)	23 (15.0%)
t(4;14)	12 (7.8%)	14 (9.2%)
t(14;16)	1 (0.6%)	4 (2.6%)
del(17p) 及び t(4;14)	3 (1.9%)	4 (2.6%)
del(17p) 及び t(14;16)	0	1 (0.7%)
標準リスク	103 (66.9%)	78 (51.0%)
不明/欠測	27 (17.5%)	39 (25.5%)
1q21+ (他の細胞遺伝学的高リスクの有無に関わらず)		
1q21+ (3コピー以上)	76 (49.4%)	52 (34.0%)
1q21+ (4コピー以上)	27 (17.5%)	21 (13.7%)
1q21+ (他の細胞遺伝学的高リスクなし)		
1q21+ (3コピー以上)	56 (36.4%)	29 (19.0%)
1q21+ (4コピー以上)	23 (14.9%)	9 (5.9%)

細胞遺伝学的高リスク: del(17p)、t(4;14)、t(14;16)のうち1つ以上を有し、FISHによる検査でdel(17p)は50%以上、  
その他は30%以上の存在が確認されたもの

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
細胞遺伝学的  
リスク別  
サブグループ  
解析

●患者背景②[細胞遺伝学的リスク別サブグループ解析]

項目		細胞遺伝学的リスク			
		高リスク		標準リスク	
		IsaPd群 (n=24)	Pd群 (n=36)	IsaPd群 (n=103)	Pd群 (n=78)
年齢(歳)	中央値(範囲)	67.5(52-83)	64.0(41-86)	68.0(36-81)	66.0(41-85)
	<65	8(33.3%)	19(52.8%)	36(35.0%)	37(47.4%)
	65~74	9(37.5%)	6(16.7%)	47(45.6%)	32(41.0%)
	≥75	7(29.2%)	11(30.6%)	20(19.4%)	9(11.5%)
地域	西ヨーロッパ	11(45.8%)	24(66.7%)	34(33.0%)	33(42.3%)
	東ヨーロッパ	4(16.7%)	3(8.3%)	20(19.4%)	13(16.7%)
	北アメリカ	1(4.2%)	1(2.8%)	5(4.9%)	2(2.6%)
	アジア	3(12.5%)	2(5.6%)	14(13.6%)	9(11.5%)
	他の国々*	5(20.8%)	6(16.7%)	30(29.1%)	21(26.9%)
ECOG PS	0	6(25.0%)	20(55.6%)	38(36.9%)	30(38.5%)
	1	14(58.3%)	10(27.8%)	54(52.4%)	41(52.6%)
	2	4(16.7%)	6(16.7%)	11(10.7%)	7(9.0%)
ISS病期分類**	I	8(33.3%)	9(25.0%)	43(41.7%)	26(33.3%)
	II	8(33.3%)	15(41.7%)	36(35.0%)	29(37.2%)
	III	8(33.3%)	12(33.3%)	21(20.4%)	22(28.2%)
	不明	0	0	3(2.9%)	1(1.3%)
R-ISS病期分類**	I	0	0	31(30.1%)	20(25.6%)
	II	16(66.7%)	24(66.7%)	64(62.1%)	51(65.4%)
	III	8(33.3%)	12(33.3%)	8(7.8%)	7(9.0%)
血清LDH	≤正常上限値	13(54.2%)	22(61.1%)	73(70.9%)	55(70.5%)
	>正常上限値	11(45.8%)	14(38.9%)	30(29.1%)	23(29.5%)
MMの病型**	IgG	15(62.5%)	27(75.0%)	71(68.9%)	52(66.7%)
	IgA	7(29.2%)	9(25.0%)	19(18.4%)	19(24.4%)
	IgM	0	0	2(1.9%)	0
	κ鎖のみ	1(4.2%)	0	7(6.8%)	4(5.1%)
	λ鎖のみ	1(4.2%)	0	4(3.9%)	3(3.8%)
前治療数	中央値(四分位範囲)	3(2-6)	3(2-10)	3(2-11)	3(2-7)

\*オーストラリア、ニュージーランド、トルコ及びロシア

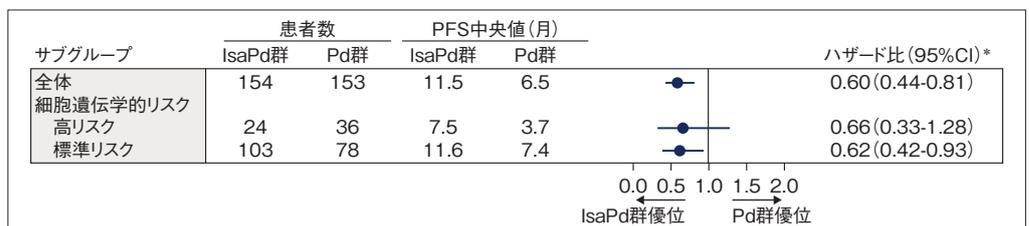
\*\*試験登録時

●投与状況[細胞遺伝学的リスク別サブグループ解析]

投与期間中央値 (範囲)	細胞遺伝学的リスク			
	高リスク		標準リスク	
	IsaPd群 (n=23)	Pd群 (n=34)	IsaPd群 (n=103)	Pd群 (n=76)
週	32.0 (1.3-60.1)	18.0 (1.0-56.0)	42.0 (4.0-76.7)	31.3 (2.0-69.0)

●無増悪生存期間(PFS)[細胞遺伝学的リスク別サブグループ解析]

PFSの細胞遺伝学的リスク別サブグループ(高リスク、標準リスク)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。

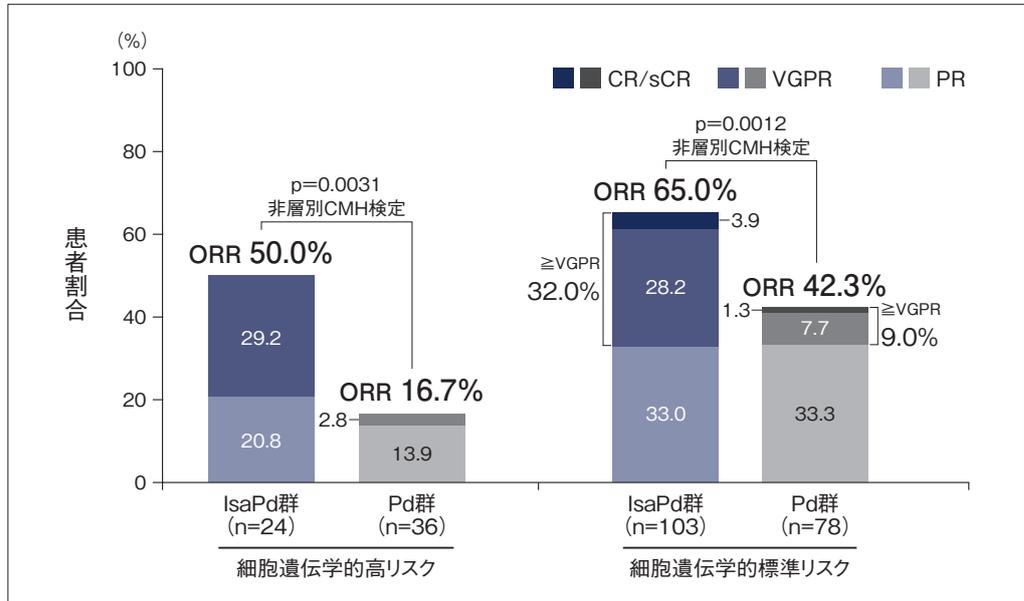


\*層別Cox比例ハザードモデル

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
細胞遺伝学的  
リスク別  
サブグループ  
解析

●全奏効率(ORR)[細胞遺伝学的リスク別サブグループ解析]

ORRの細胞遺伝学的リスク別サブグループ(高リスク、標準リスク)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



●安全性データ[細胞遺伝学的リスク別サブグループ解析]

<有害事象>

IsaPd群のいずれかのリスク集団で5%を超えて発現したGrade 3以上の有害事象を以下に示す。

	細胞遺伝学的リスク			
	高リスク		標準リスク	
	IsaPd群 (n=23)	Pd群 (n=34)	IsaPd群 (n=103)	Pd群 (n=76)
全有害事象	23 (100%)	32 (94.1%)	102 (99.0%)	75 (98.7%)
Grade 3以上の有害事象	22 (95.7%)	23 (67.6%)	88 (85.4%)	58 (76.3%)
発熱性好中球減少症	3 (13.0%)	0	12 (11.7%)	2 (2.6%)
肺炎	5 (21.7%)	6 (17.6%)	16 (15.5%)	14 (18.4%)
インフルエンザ肺炎	2 (8.7%)	0	0	2 (2.6%)
尿路感染	2 (8.7%)	1 (2.9%)	4 (3.9%)	1 (1.3%)
下気道感染	2 (8.7%)	0	3 (2.9%)	4 (5.3%)
無力症	2 (8.7%)	1 (2.9%)	2 (1.9%)	3 (3.9%)
疲労	2 (8.7%)	0	3 (2.9%)	0
Infusion reaction	2 (8.7%)	0	1 (1.0%)	0
肺塞栓症	2 (8.7%)	0	1 (1.0%)	3 (3.9%)
嘔吐	2 (8.7%)	0	0	0

<その他>

	細胞遺伝学的リスク			
	高リスク		標準リスク	
	IsaPd群 (n=23)	Pd群 (n=34)	IsaPd群 (n=103)	Pd群 (n=76)
重篤な有害事象	17 (73.9%)	17 (50.0%)	60 (58.3%)	47 (61.8%)
投与中止に至った有害事象	2 (8.7%)	8 (23.5%)	7 (6.8%)	6 (7.9%)
死亡に至った有害事象	1 (4.3%)	3 (8.8%)	1 (1.0%)	1 (1.3%)

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
前治療数及び  
薬剤抵抗性別  
サブグループ  
解析

■ 国際共同第Ⅲ相試験(ICARIA試験)<sup>7)</sup>  
前治療数及び薬剤抵抗性別サブグループ解析

7) Brighen S, et al. Leuk Res. 2021; 104: 106576.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※ 試験概要は12～14ページを参照

● 患者背景[前治療数及び薬剤抵抗性別サブグループ解析]

項目		IsaPd群 (n=154)	Pd群 (n=153)
年齢(歳)	中央値(範囲)	68.0(36-83)	66.0(41-86)
	<65	54(35.1%)	70(45.8%)
	65～74	68(44.2%)	54(35.3%)
	≥75	32(20.8%)	29(19.0%)
ISS病期分類*	I	64(41.6%)	51(33.3%)
	II	53(34.4%)	56(36.6%)
	III	34(22.1%)	43(28.1%)
	不明	3(1.9%)	3(2.0%)
前治療数	中央値(範囲)	3(2-11)	3(2-10)
	2～3	102(66.2%)	101(66.0%)
	≥3	109(70.8%)	108(70.6%)
	≥4	52(33.8%)	52(34.0%)
前治療	レナリドミド	154(100%)	153(100%)
	プロテアソーム阻害剤(PI)	154(100%)	153(100%)
	ボルテゾミブ	150(97.4%)	150(98.0%)
	カルフィルゾミブ	34(22.1%)	44(28.8%)
	アルキル化剤	139(90.3%)	148(96.7%)
	モノクローナル抗体	2(1.3%)	2(1.3%)
	ダラツムマブ	1(0.6%)	0
	エロツズマブ	1(0.6%)	2(1.3%)
薬剤抵抗性	免疫調節薬	147(95.5%)	144(94.1%)
	レナリドミド	144(93.5%)	140(91.5%)
	PI	118(76.6%)	115(75.2%)
	レナリドミド及びPI	111(72.1%)	107(69.9%)
	直近のレナリドミド	93(60.4%)	88(57.5%)
移植歴	あり	83(53.9%)	90(58.8%)

\*試験登録時

● 投与状況[前治療数及び薬剤抵抗性別サブグループ解析]

投与期間中央値(範囲)	IsaPd群 (n=154)	Pd群 (n=153)
サイクル	10.0(1-19)	6.0(1-18)
週	41.0(1.3-76.7)	24.0(1.0-73.7)

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
前治療数及び  
薬剤抵抗性別  
サブグループ  
解析

●無増悪生存期間(PFS)[前治療数及び薬剤抵抗性別サブグループ解析]

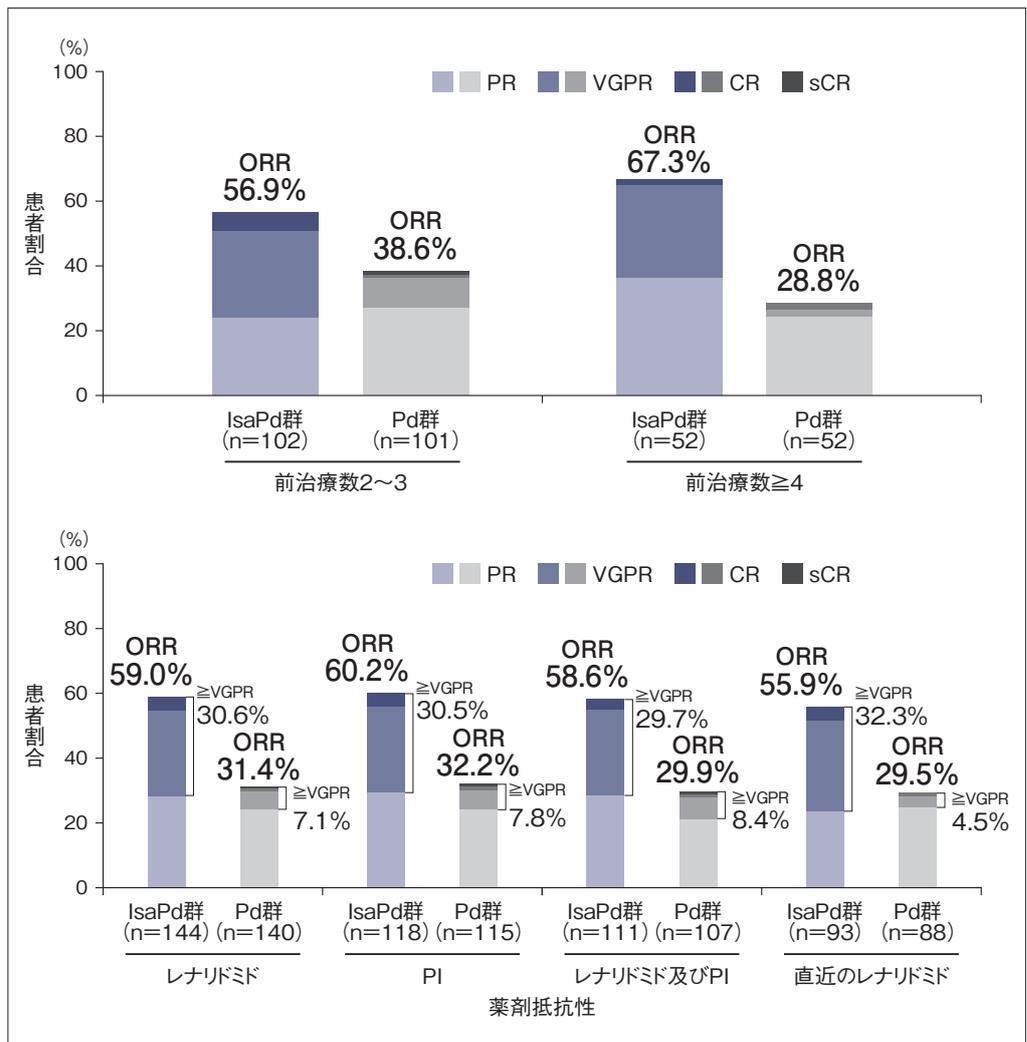
PFSの前治療数(2~3、≥4)及び薬剤抵抗性(レナリドミド、PI、レナリドミド及びPI、直近のレナリドミド)別サブグループ解析を実施し、結果は以下のとおりであった。

		IsaPd群		Pd群		ハザード比(95%CI)*
		n	PFS中央値(月)	n	PFS中央値(月)	
前治療数	2~3	102	12.26	101	7.82	0.590(0.397-0.878)
	≥4	52	9.4	52	4.27	0.590(0.356-0.977)
薬剤抵抗性	レナリドミド	144	11.4	140	5.59	0.593(0.431-0.816)
	PI	118	11.4	115	5.59	0.578(0.405-0.824)
	レナリドミド及びPI	111	11.2	107	4.76	0.579(0.401-0.835)
	直近のレナリドミド	93	11.6	88	5.7	0.50(0.340-0.760)

\*層別Cox比例ハザードモデル

●全奏効率(ORR)[前治療数及び薬剤抵抗性別サブグループ解析]

ORRの前治療数(2~3、≥4)及び薬剤抵抗性(レナリドミド、PI、レナリドミド及びPI、直近のレナリドミド)別サブグループ解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



国際共同  
第Ⅲ相試験  
(ICARIA試験)  
前治療数及び  
薬剤抵抗性別  
サブグループ  
解析

●安全性データ[前治療数及び薬剤抵抗性別サブグループ解析]

<有害事象>

いずれかの群で15%以上発現した有害事象を以下に示す。

	前治療数			
	2		3以上	
	IsaPd群 (n=45)	Pd群 (n=44)	IsaPd群 (n=107)	Pd群 (n=105)
全有害事象	45(100%)	43(97.7%)	106(99.1%)	103(98.1%)
気管支炎	8(17.8%)	6(13.6%)	28(26.2%)	7(6.7%)
上気道感染	15(33.3%)	9(20.5%)	28(26.2%)	17(16.2%)
肺炎	10(22.2%)	8(18.2%)	21(19.6%)	18(17.1%)
好中球減少症	20(44.4%)	15(34.1%)	51(47.7%)	35(33.3%)
呼吸困難	10(22.2%)	6(13.6%)	13(12.1%)	9(8.6%)
下痢	8(17.8%)	5(11.4%)	31(29.0%)	24(22.9%)
悪心	4(8.9%)	2(4.5%)	19(17.8%)	12(11.4%)
便秘	6(13.3%)	9(20.5%)	18(16.8%)	17(16.2%)
背部痛	6(13.3%)	6(13.6%)	19(17.8%)	16(15.2%)
疲労	9(20.0%)	6(13.6%)	17(15.9%)	26(24.8%)
無力症	7(15.6%)	9(20.5%)	16(15.0%)	18(17.1%)
発熱	7(15.6%)	2(4.5%)	15(14.0%)	19(18.1%)
Infusion reaction	22(48.9%)	1(2.3%)	34(31.8%)	1(1.0%)

<その他>

	前治療数			
	2		3以上	
	IsaPd群 (n=45)	Pd群 (n=44)	IsaPd群 (n=107)	Pd群 (n=105)
Grade 3以上の有害事象	39(86.7%)	28(63.6%)	93(86.9%)	77(73.3%)
重篤な有害事象	27(60.0%)	21(47.7%)	67(62.6%)	59(56.2%)
投与中止に至った有害事象	1(2.2%)	3(6.8%)	10(9.3%)	16(15.2%)
死亡に至った有害事象	4(8.9%)	4(9.1%)	8(7.5%)	10(9.5%)

## 海外 第Ib相試験 [パートA]

### ■ 2. 海外第Ib相臨床試験[パートA](海外データ)<sup>8)</sup>

8) 社内資料：海外第Ib相試験(TCD14079/パートA) [承認時評価資料].

#### ● 試験概要

試験デザイン：海外、第Ib相、多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照試験

**目的**：再発又は難治性の多発性骨髄腫 (MM) 患者を対象として、ポマリドミド+デキサメタゾンと併用した際のサークリサ (イサツキシマブ) の安全性を検討し、推奨用量を決定する。

**対象**：多発性骨髄腫に対してレナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2以上の前治療数を有し、直近の治療実施中又は終了後に疾患進行 (PD) が認められた患者

**方法**：<サークリサ：静脈内投与>

漸増コホートの患者には、5mg/kg、10mg/kg又は20mg/kgの3用量を投与した。拡大コホートの患者には、10mg/kgの用量を28日間サイクルの1サイクル目はDay 1、8、15及び22、2サイクル目以降はDay 1及び15に投与した。

<ポマリドミド：経口投与>

4mgを28日間サイクルのDay 1～21に反復投与した。サークリサ投与日において、漸増コホートの患者にはポマリドミドをサークリサ投与終了時に実施施設で投与し、拡大コホートの患者には1及び3サイクル目にポマリドミドをサークリサ投与1時間前に実施施設で投与した。

<デキサメタゾン：経口/静脈内投与>

40mg (75歳以上の患者には20mg) を28日間サイクルのDay 1、8、15及び22に反復投与した。サークリサ投与日には、デキサメタゾンを前投薬の一部としてサークリサ投与前に静脈内又は経口投与した。

<投与期間>

PD、許容できない有害事象の発現、又はその他の理由による中止まで継続した。

<観察期間>

観察期間は、投与前期間、投与期間及び投与後期間の3つに分けられた。最終投与後来院は治験薬の最終投与後30日に実施した。

#### 【サークリサの用法及び用量】

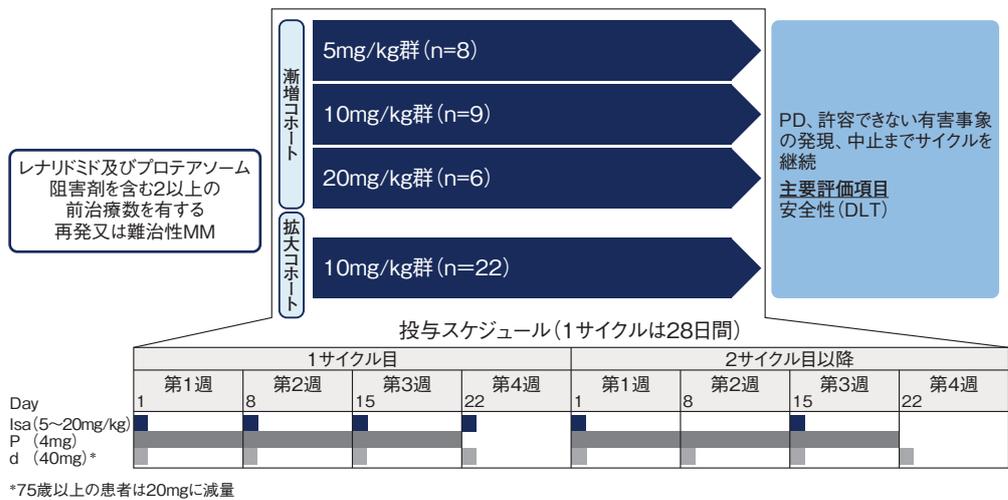
<ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与>

通常、成人にはイサツキシマブ (遺伝子組換え) として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回 (1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回 (1、15日目) 点滴静注する。

<デキサメタゾン併用投与又は単独投与>

通常、成人にはイサツキシマブ (遺伝子組換え) として1回20mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回 (1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回 (1、15日目) 点滴静注する。

海外  
第Ib相試験  
[パートA]



主要評価項目：安全性 [用量制限毒性 (DLT)]

副次評価項目：免疫原性、薬物動態 (PK)、IMWGの基準に基づく全奏効率 (ORR) [厳格な完全奏効 (sCR)、完全奏効 (CR) + 最良部分奏効 (VGPR) + 部分奏効 (PR)]、最良総合効果、クリニカルベネフィット率 [sCR+CR+VGPR+PR+最小奏効 (MR)]、無増悪生存期間 (PFS)、奏効期間 (DOR)、投与後期間及び初回奏効までの期間、臨床効果 (有害事象及び抗腫瘍効果) とベースラインのCD38標的分子発現量との関係

- 解析計画：
- 全ての投与集団/安全性解析対象集団は、文書による同意が得られ、治験薬 (サークリサ+ポマリドミド+デキサメタゾン) を少なくとも1回 (全量でなくとも) 投与された全ての患者である。
  - DLT評価可能集団は、用量漸増期の患者のうち、DLTにより早期中止した場合を除き、サイクル1に予定された用量のサークリサが4回投与され、また少なくとも75% (21回の投与中16回) のポマリドミドが投与された、DLT観察期間終了時にDLT評価を有する患者である。
  - PK解析対象集団は、全ての投与集団/安全性解析対象集団の部分集団で、PKパラメータを有する患者である。
  - 抗サークリサ抗体 (ADA) 解析対象集団は、全ての投与集団のうちADA観察期間中に少なくとも1つのADA評価を有する患者である。
  - バイオマーカー及び免疫応答は、全ての投与集団/安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能なバイオマーカーを有する患者を対象に解析することを計画した。

## 海外 第Ib相試験 [パートA]

### ●患者背景(ITT集団)

項目		5mg/kg群 (n=8)	10mg/kg群* (n=31)	20mg/kg群 (n=6)	全体 (n=45)
年齢(歳)	中央値(範囲)	65.0(56-77)	67.0(42-82)	65.5(58-75)	67.0(42-82)
	<65	4(50.0%)	11(35.5%)	3(50.0%)	18(40.0%)
	65~74	3(37.5%)	15(48.4%)	2(33.3%)	20(44.4%)
	≥75	1(12.5%)	5(16.1%)	1(16.7%)	7(15.6%)
性別	男性	4(50.0%)	21(67.7%)	5(83.3%)	30(66.7%)
	女性	4(50.0%)	10(32.3%)	1(16.7%)	15(33.3%)
人種	ヒスパニック系 又はラテン系	2(25.0%)	2(6.5%)	0	4(8.9%)
	非ヒスパニック系 又は非ラテン系	6(75.0%)	28(90.3%)	6(100%)	40(88.9%)
	不明	0	1(3.2%)	0	1(2.2%)
ECOG PS	0	6(75.0%)	14(45.2%)	2(33.3%)	22(48.9%)
	1	2(25.0%)	15(48.4%)	4(66.7%)	21(46.7%)
	2	0	2(6.5%)	0	2(4.4%)
ISS病期分類**	I	5(62.5%)	15(48.4%)	2(33.3%)	22(48.9%)
	II	2(25.0%)	11(35.5%)	4(66.7%)	17(37.8%)
	III	1(12.5%)	3(9.7%)	0	4(8.9%)
	不明	0	2(6.5%)	0	2(4.4%)
β <sub>2</sub> ミクログロブリン** (mg/L)	<3.5	6(75.0%)	15(48.4%)	2(33.3%)	23(51.1%)
	≥3.5~<5.5	1(12.5%)	11(35.5%)	4(66.7%)	16(35.6%)
	≥5.5	1(12.5%)	3(9.7%)	0	4(8.9%)
	欠測	0	2(6.5%)	0	2(4.4%)
アルブミン**(g/L)	<35	2(25.0%)	6(19.4%)	0	8(17.8%)
	≥35	6(75.0%)	25(80.6%)	6(100%)	37(82.2%)
前治療数	中央値(範囲)	3.0(2-4)	3.0(1-10)	2.5(1-4)	3.0(1-10)
前治療	レナリドミド	8(100%)	31(100%)	6(100%)	45(100%)
	PI	8(100%)	31(100%)	6(100%)	45(100%)
薬剤抵抗性	IMiDs	6(75.0%)	27(87.1%)	4(66.7%)	37(82.2%)
	PI	7(87.5%)	27(87.1%)	4(66.7%)	38(84.4%)
	IMiDs及びPI	5(62.5%)	23(74.2%)	4(66.7%)	32(71.1%)

\*漸増コホートの9例と拡大コホートの22例の合算

\*\*試験登録時

### ●投与状況

全体で45例が合計474サイクルの治験薬投与を受けた。サイクル数中央値は10.0サイクル(範囲:1~29)であり、20例(44.4%)が12サイクル以上投与された。投与期間中央値は41.7週(範囲:1~114)であり、10mg/kg群の投与期間中央値は41.0週であった。19例(42.2%; 5mg/kg群の8例中1例、10mg/kg群の31例中16例及び20mg/kg群の6例中2例)が投与を継続中であった。サークリサについては、サイクル数中央値は10.0サイクル(全用量レベルでの範囲:1~28)であり、投与期間中央値は41.7週(全用量レベルでの範囲:1~113)であった。

\*5mg/kgと20mg/kgは承認外だが、参考として安全性データを記載した。

### ●安全性データ[主要評価項目]

#### <用量制限毒性(DLT)>

DLTは3件報告された。その内訳は、5mg/kg群の1例にGrade 4の好中球減少症、10mg/kg群の1例にGrade 4の好中球減少性感染、20mg/kg群の1例にGrade 3の錯乱状態がみられた。全てのDLTは休薬又は減量により消失し、治験薬の投与中止には至らなかった。

海外  
第Ib相試験  
[パートA]

<有害事象>

全体で10%以上発現した有害事象を以下に示す。

	5mg/kg群 (n=8)	10mg/kg群* (n=31)	20mg/kg群 (n=6)	全体 (n=45)
全有害事象	8(100%)	31(100%)	6(100%)	45(100%)
好中球減少症	6(75.0%)	20(64.5%)	4(66.7%)	30(66.7%)
疲労	5(62.5%)	18(58.1%)	5(83.3%)	28(62.2%)
Infusion reaction	4(50.0%)	14(45.2%)	1(16.7%)	19(42.2%)
上気道感染	4(50.0%)	12(38.7%)	3(50.0%)	19(42.2%)
呼吸困難	5(62.5%)	11(35.5%)	2(33.3%)	18(40.0%)
下痢	2(25.0%)	11(35.5%)	3(50.0%)	16(35.6%)
便秘	4(50.0%)	10(32.3%)	2(33.3%)	16(35.6%)
咳嗽	3(37.5%)	9(29.0%)	2(33.3%)	14(31.1%)
頭痛	4(50.0%)	8(25.8%)	2(33.3%)	14(31.1%)
不眠症	2(25.0%)	11(35.5%)	0	13(28.9%)
悪心	2(25.0%)	7(22.6%)	3(50.0%)	12(26.7%)
浮動性めまい	4(50.0%)	5(16.1%)	2(33.3%)	11(24.4%)
肺炎	0	8(25.8%)	2(33.3%)	10(22.2%)
四肢痛	2(25.0%)	7(22.6%)	1(16.7%)	10(22.2%)
発熱	2(25.0%)	5(16.1%)	3(50.0%)	10(22.2%)
筋痙縮	4(50.0%)	5(16.1%)	0	9(20.0%)
背部痛	1(12.5%)	7(22.6%)	0	8(17.8%)
振戦	2(25.0%)	6(19.4%)	0	8(17.8%)
尿路感染	1(12.5%)	6(19.4%)	1(16.7%)	8(17.8%)
嘔吐	3(37.5%)	4(12.9%)	1(16.7%)	8(17.8%)
鼻閉	2(25.0%)	5(16.1%)	0	7(15.6%)
関節痛	3(37.5%)	4(12.9%)	0	7(15.6%)
高血圧	2(25.0%)	4(12.9%)	1(16.7%)	7(15.6%)
筋骨格痛	1(12.5%)	5(16.1%)	0	6(13.3%)
悪寒	1(12.5%)	4(12.9%)	1(16.7%)	6(13.3%)
転倒	1(12.5%)	4(12.9%)	1(16.7%)	6(13.3%)
骨痛	2(25.0%)	3(9.7%)	1(16.7%)	6(13.3%)
発疹	3(37.5%)	2(6.5%)	1(16.7%)	6(13.3%)
外傷性骨折	2(25.0%)	3(9.7%)	1(16.7%)	6(13.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	2(25.0%)	2(6.5%)	2(33.3%)	6(13.3%)
気分変化	0	5(16.1%)	0	5(11.1%)
気分動揺	0	5(16.1%)	0	5(11.1%)
多汗症	0	5(16.1%)	0	5(11.1%)
高血糖	1(12.5%)	4(12.9%)	0	5(11.1%)
非心臓性胸痛	1(12.5%)	3(9.7%)	1(16.7%)	5(11.1%)
上咽頭炎	1(12.5%)	2(6.5%)	2(33.3%)	5(11.1%)
血小板減少症	1(12.5%)	2(6.5%)	2(33.3%)	5(11.1%)

\*漸増コホートの9例と拡大コホートの22例の合算

<重篤な有害事象>

	5mg/kg群(n=8)	10mg/kg群(n=31)*	20mg/kg群(n=6)
例数(%)	5例(62.5%)	17例(54.8%)	4例(66.7%)
主な事象	好中球減少症2例	肺炎7例、好中球減少症3例	肺炎及び好中球減少症が各1例

\*漸増コホートの9例と拡大コホートの22例の合算

<投与中止に至った有害事象>

	5mg/kg群(n=8)	10mg/kg群(n=31)	20mg/kg群(n=6)
例数(%)	0例	2例(4.4%)	0例
事象	—	腸管穿孔及びGrade 3以上のInfusion reactionが各1例	—

<死亡に至った有害事象>

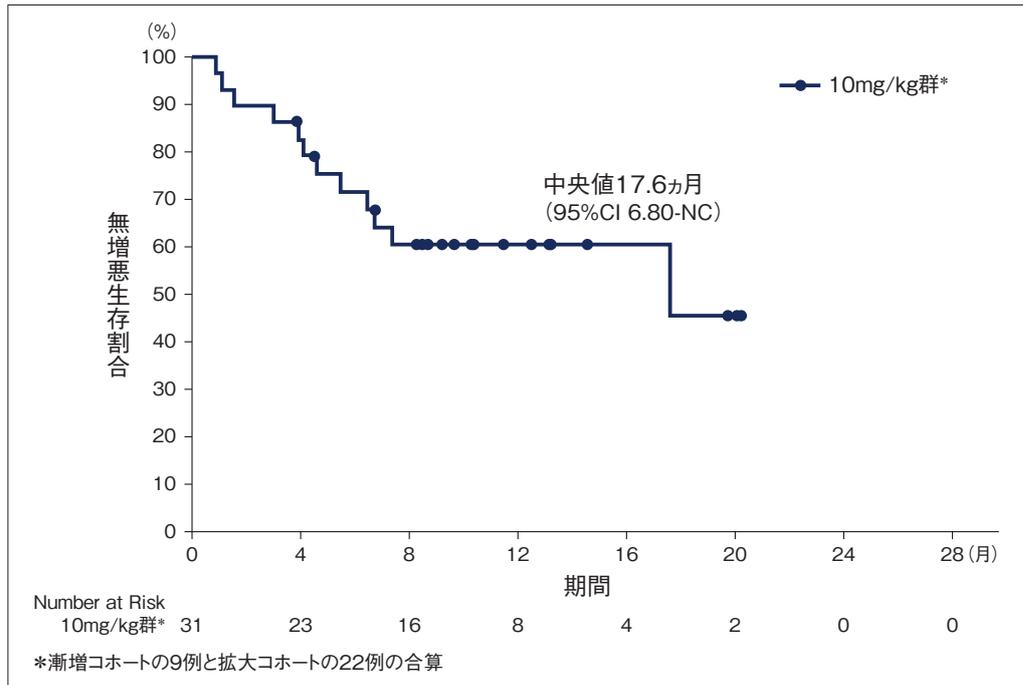
	5mg/kg群(n=8)	10mg/kg群(n=31)	20mg/kg群(n=6)
例数	0例	1例	0例
事象	—	腸管穿孔1例	—

海外  
第Ib相試験  
[パートA]

※5mg/kgと20mg/kgは国内承認外用量のため、有効性データを記載していない。

●無増悪生存期間(PFS)[副次評価項目]

PFSのイベント(PDの確定、病状の悪化又は死亡)が45例中21例(46.7%)で報告され、24例(53.3%)が打ち切りとなった。10mg/kg群のPFS中央値は17.6ヵ月(95%CI:6.80-算出不能)であり、24ヵ月時の無増悪生存率の推定値は45.2%(95%CI:16.1-74.2)であった。



NC, 算出不能

●全奏効率(ORR)、最良総合効果及びクリニカルベネフィット率[副次評価項目]

10mg/kg群のORRは64.5%(20/31例、95%CI:45.4-80.8)であり、その内訳は、sCRが1例、VGPRが6例、PRが13例であった。高リスク\*\*の細胞遺伝学的異常が認められた6例における奏効は2例であり、その内訳は、VGPRが10mg/kg群の1例、PRが20mg/kg群の1例であった。10mg/kg群の3例中1例に最小奏効(MR)が認められた。

	10mg/kg群(n=31)*
ORR	20(64.5%)
sCR	1(3.2%)
CR	0
VGPR	6(19.4%)
PR	13(41.9%)
MR	4(12.9%)
病勢安定	3(9.7%)
PD	2(6.5%)
未評価	2(6.5%)
クリニカルベネフィット***	24(77.4%)

\*漸増コホートの9例と拡大コホートの22例の合算

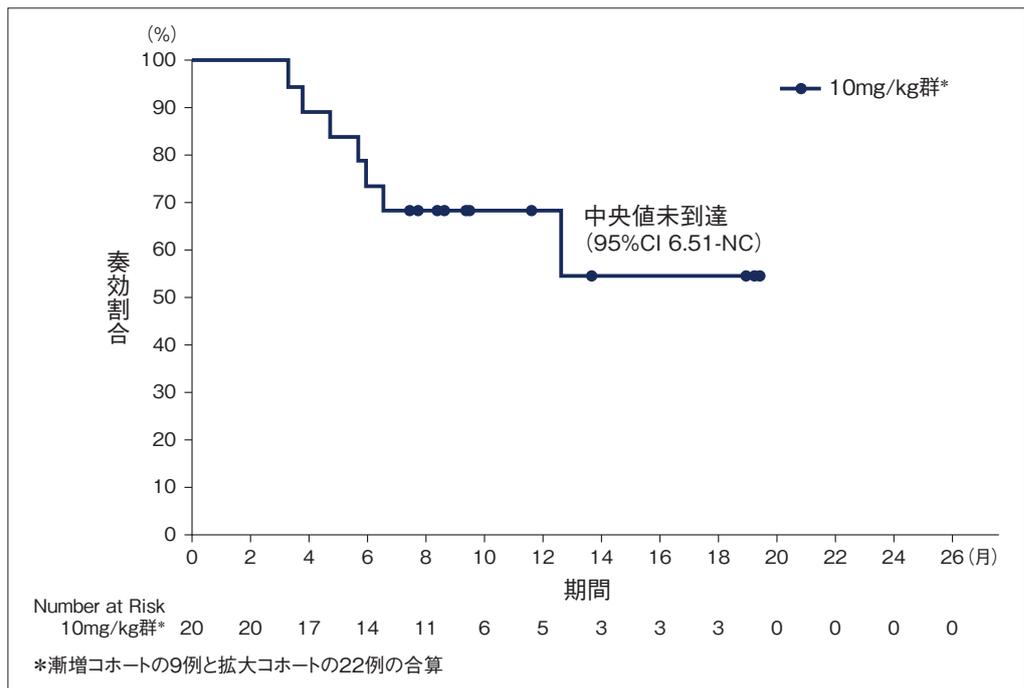
\*\*del(17p)又はt(4;14)を有する

\*\*\*最良総合効果でMR以上が認められた患者

海外  
第Ib相試験  
[パートA]

●奏効期間(DOR)、投与後期間及び初回奏効までの期間[副次評価項目]

PR以上と判定された10mg/kg群の20例を対象に、DORをKaplan-Meier法により評価した。DORのイベント(PD又は死亡)が認められなかった13例全例について、最後の有効な疾患評価日で打ち切りとした。DOR中央値は未到達(95%CI: 6.51-算出不能)、また投与後期間中央値は8.5ヵ月(範囲: 0.0~20.2)であった。なお、拡大コホートは最後に組入れが行われたため、漸増コホートより投与後期間が短かった。奏効患者における初回奏効までの期間中央値は1.0ヵ月(範囲: 0.9~5.1ヵ月)であった。



NC, 算出不能

	10mg/kg群(n=31)*
投与後期間(月)	
中央値(範囲)	8.5 (0.0-20.2)
Kaplan-Meier法によるDOR(月)	
25パーセンタイル(95%CI)	5.9 (4.63-NC)
中央値(95%CI)	NC (6.51-NC)
75パーセンタイル(95%CI)	NC (NC-NC)
初回奏効までの期間(月)	
中央値(範囲)	1.0 (0.9-5.1)

\*漸増コホートの9例と拡大コホートの22例の合算  
NC, 算出不能

## 海外 第Ib相試験 [パートB]

### ■ 3. 海外第Ib相臨床試験[パートB](海外データ)<sup>9)</sup>

9) 社内資料：海外第Ib相試験(TCD14079/パートB) [承認時評価資料].

#### ● 試験概要

試験デザイン：海外、第Ib相、多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照、単群試験

**目 的**：再発又は難治性の多発性骨髄腫(MM)患者を対象として、ポマリドミド+デキサメタゾン併用下でサークリサ(イサツキシマブ)を固定輸注量で投与した際のGrade 3以上のInfusion reactionを評価し、実施可能性を検討する。

**対 象**：多発性骨髄腫に対してレナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2以上の前治療数を有し、直近の治療実施中又は終了後に疾患進行(PD)が認められた患者

**方 法**：<サークリサ：静脈内投与>

10mg/kgを250mLの固定量で、28日間サイクルの1サイクル目はDay 1、8、15及び22、2サイクル目以降はDay 1及び15に静脈内投与した。初回は25mL/hで60分間投与し、Grade 2のIRを認めない場合には、以後30分ごとに25mL/hずつ、150mL/hに達するまで増加させた。初回投与中にGrade 2のIRが発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで投与を中断した。投与再開時の流速は12.5mL/hとし、30分間投与した。IRの症状を再び認めない場合には、以後30分ごとに投与が完了するまで25mL/hずつ増加させた。2回目は50mL/hで30分間投与し、Grade 2のIRを認めない場合には、100mL/hに増加させ30分間投与した。引き続きIRを認めない場合には、200mL/hに増加させ30分間投与した。さらにIRを認めない場合には、投与が完了するまで300mL/hで投与した。2回目の投与中にGrade 2のIRが発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで投与を中断した。投与再開時の流速は25mL/hとし、30分間投与した。IRの症状を再び認めない場合には、以後30分ごとに投与が完了するまで50mL/hずつ増加させた。

3回目以降の投与は200mL/hで開始し、投与が完了するまで流速は増加させなかった。3回目以降の投与中にGrade 2のIRが発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで投与を中断した。投与再開時の流速は100mL/hとし、30分間投与した。IRの症状を再び認めない場合には、以後30分ごとに投与が完了するまで50mL/hずつ増加させた。

<ポマリドミド：経口投与>

4mgを28日間サイクルのDay 1～21に反復投与した。

<デキサメタゾン：経口/静脈内投与>

40mg(75歳以上の患者には20mg)を28日間サイクルのDay1、8、15及び22(サークリサ投与前)に静脈内又は経口投与した。

#### 【サークリサの用法及び用量に関連する注意】(抜粋)

7.3 本剤は175mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は400mg/時を超えないこと。

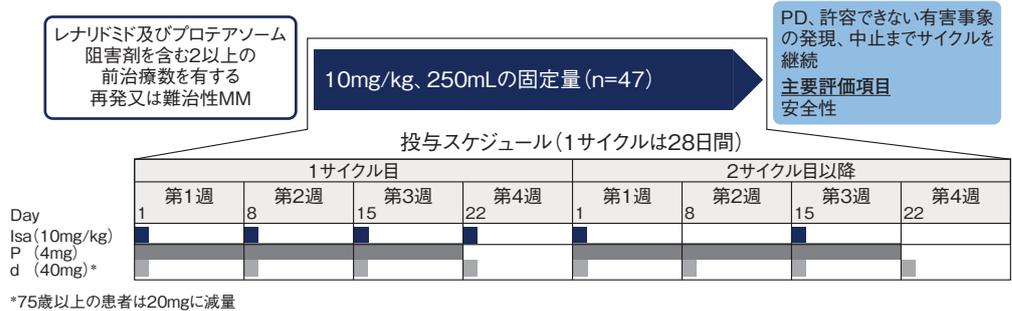
海外  
第Ib相試験  
[パートB]

<投与期間>

PD、許容できない有害事象の発現、又はその他の理由による中止まで継続した。

<観察期間>

治験薬の最終投与60日後までとした。



主要評価項目：安全性(Grade 3以上のIR)

副次評価項目：投与時間、安全性、免疫原生、有効性

解析計画：評価は全て記述的に実施することを計画した。

全ての投与集団/安全性解析対象集団を、文書による同意が得られ、治験薬(サークリサ+ポマリドミド+デキサメタゾン)を少なくとも1回(全量でなくとも)投与された全ての患者と定義した。

この集団を安全性パラメータの主たる解析対象集団とした。

なお今回の解析では、有効性を評価しないこととした。

●患者背景(ITT集団)

項目	10mg/kg (n=47)
年齢(歳)	中央値(範囲) 65.0(45-85)
人種	白人(非ヒスパニック/ラテン系) 41(87.2%) 黒人又はアフリカ系アメリカ人 3(6.4%) アジア人 1(2.1%) 不明 2(4.3%)
ECOG PS	0 15(31.9%) 1 30(63.8%) 2 2(4.3%)
ISS病期分類	I 23(48.9%) II 12(25.5%) III 7(14.9%) 不明 5(10.6%)
血清M蛋白の測定可能病変	あり 33(70.2%)
骨髄形質細胞の割合(%)	中央値(範囲) 17.5(0-96.0) ≥20~<50 11(23.4%) ≥50 11(23.4%)
骨病変	あり 33(70.2%)
形質細胞腫	あり 14(29.8%)

## 海外 第Ib相試験 【パートB】

### ●投与状況

投与されたサイクル数中央値は4サイクル（範囲：1～11）であり、23例（48.9%）には5サイクル以上投与された。全般的な投与期間中央値は18.1週（範囲：1～45）であった。サークリサの相対用量強度（RDI）中央値は94.12%であった。全体として、20例（42.6%）に1回以上のサークリサの投与中断があり、そのうち18例にはIRによる投与中断がみられた。ポマリドミドのRDI中央値（84.7%）及びデキサメタゾンのRDI中央値（87.5%）は、ICARIA試験のIsaPd群と同様であった。

※サークリサの投与方法が承認内容と異なるが、参考として安全性データを記載した。

### ●安全性データ【主要評価項目】

#### <有害事象>

10%以上発現した有害事象を以下に示す。

	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	46(97.9%)	32(68.1%)
疲労	26(55.3%)	2(4.3%)
Infusion reaction	19(40.4%)	0
好中球減少症	18(38.3%)	18(38.3%)
上気道感染	18(38.3%)	2(4.3%)
呼吸困難	14(29.8%)	1(2.1%)
便秘	13(27.7%)	0
下痢	13(27.7%)	1(2.1%)
悪心	12(25.5%)	0
咳嗽	11(23.4%)	0
関節痛	10(21.3%)	3(6.4%)
背部痛	9(19.1%)	2(4.3%)
不眠症	9(19.1%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	8(17.0%)	0
肺炎	7(14.9%)	3(6.4%)
血小板減少症	6(12.8%)	5(10.6%)
末梢性浮腫	6(12.8%)	1(2.1%)
浮動性めまい	6(12.8%)	1(2.1%)
転倒	6(12.8%)	1(2.1%)
嘔吐	6(12.8%)	0
筋骨格痛	5(10.6%)	3(6.4%)
尿路感染	5(10.6%)	0
鼻閉	5(10.6%)	0

Infusion reaction (IR) (全Grade)は19/47例(40.4%)に発現し、サークリサの全投与回数(490回)のうち19回(3.9%)の投与で発現した。発現したIRは全てGrade 2であり、Grade 3以上のIRは認めなかった。また、IRは全て患者の初回投与の投与初日に発現し、24時間以内に回復した。

#### <重篤な有害事象>

例数(%)	23例(48.9%)
主な事象	肺炎及び心房細動が各3例、敗血症、好中球減少症、脱水、脊髄圧迫、一過性脳虚血発作、PD及び外傷性骨折が各2例

海外  
第Ib相試験  
[パートB]

## &lt;投与中止に至った有害事象&gt;

例数(%)	4例(8.5%)
事象	敗血症が2例、急性心筋梗塞及び突然死が各1例

## &lt;死亡に至った有害事象&gt;

例数	3例
事象	急性心筋梗塞が1例、敗血症が1例、敗血症及び直腸出血が1例

## ●投与時間[副次評価項目]

サークリサの投与時間中央値は、初回投与時が3.70時間、2回目投与時が1.85時間であり、投与速度を200mL/hに固定した3回目以降は1.25時間であった。

## 国際共同 第Ⅲ相試験 (IKEMA試験)

### ■ 4. 国際共同第Ⅲ相臨床試験(IKEMA試験)<sup>10-12)</sup>

10) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(EFC15246/IKEMA) [承認時評価資料].

11) Moreau P, et al. Lancet. 2021; 397(10292): 2361-2371.

12) Martin T, et al. Blood Adv. 2022; 6(15): 4506-4515.

本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

#### ● 試験概要

**試験デザイン：**国際共同、第Ⅲ相、多施設、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験

**目的：**再発又は難治性の多発性骨髄腫(MM)患者を対象として、カルフィルゾミブ+デキサメタゾン(Kd)療法と比較したサークリサ(イサツキシマブ)+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン(IsaKd)療法の無増悪生存期間の延長効果を検証する。

**対象：**多発性骨髄腫に対して1～3の前治療数を有する患者

**方法：**双方向自動応答技術(IRT)を用いて、患者をIsaKd(治験薬)群又はKd(対照)群に3：2でランダム化した。

#### <サークリサ：静脈内投与>

10mg/kgを28日間サイクルの1サイクル目はDay 1、8、15及び22、2サイクル目以降はDay 1及び15に投与した。カルフィルゾミブ及びサークリサの両方を投与する日には、カルフィルゾミブの前にサークリサを投与した。

#### <カルフィルゾミブ：静脈内投与>

28日間サイクルの1サイクル目は20mg/m<sup>2</sup>をDay 1及び2、56mg/m<sup>2</sup>をDay 8、9、15及び16、2サイクル目以降は56mg/m<sup>2</sup>をDay 1、2、8、9、15及び16に投与した。

#### <デキサメタゾン：経口/静脈内投与>

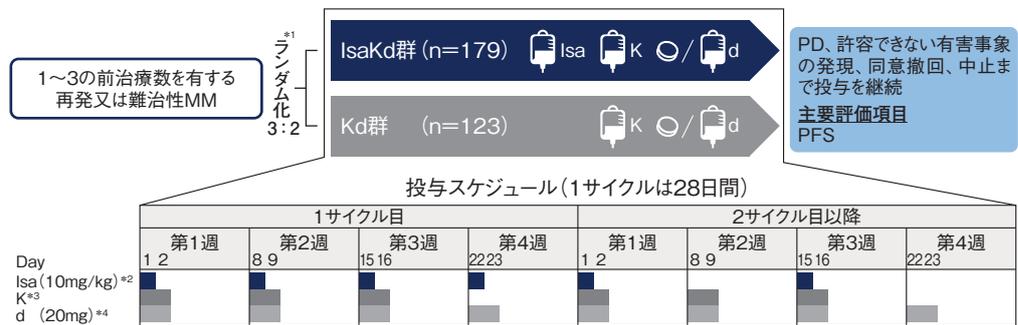
20mgを28日間サイクルのDay 1、2、8、9、15、16、22及び23に投与した(IsaKd群では、デキサメタゾンを経口投与する場合は前投薬の前、静脈内投与する場合は前投薬の後に投与)。

#### <前投薬(IsaKd群)>

IsaKd群では、サークリサ投与前15～30分(60分を超えない)に以下の順序で前投薬を実施した。サークリサは、前投薬の実施後速やかに投与した。

- ・アセトアミノフェン(又はパラセタモール)：650～1,000mg経口投与
- ・ラニチジン<sup>\*1</sup>：50mg静脈内投与(又は同等物)<sup>\*1</sup> 現在は使用されていない
- ・ジフェンヒドラミン：25～50mg静脈内投与<sup>\*2</sup>(又は同等物)<sup>\*2</sup> 国内で適応外
- ・デキサメタゾン：20mg静脈内投与(治験薬の一部)

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)



\*1, 前治療数(1 vs 2又は3)及びR-ISS(I又はII vs III vs 未分類)を層別因子として用いた  
\*2, IsaKd群のみ  
\*3, 1サイクル目Day1及び2のみ20mg/m<sup>2</sup>, Day8以降は56mg/m<sup>2</sup>を30分かけて投与(Isa併用時は、Isa投与終了後に開始)  
\*4, Isa又はKと同日に投与する場合は前投薬として投与。Isaを投与しない日は、K投与の4時間~30分前に投与

効果は独立効果判定委員会(IRC; Independent Review Committee)で検討された。

<カルフィルゾミブ投与前の水分補給>

1サイクル目のDay 1の48時間以上前に、30mL/kg/日(1日にコップ約6~8杯の水分)を投与時点まで継続することで経口水分補給を行った。経口水分補給を1~2サイクル目の投与に対して継続し、以降のサイクルでは治験責任医師の判断で継続した。前の治験薬投与後に腫瘍崩壊症候群が発現した場合、治験責任医師の判断に従い、必要に応じてその後の投与に対して水分補給を行った。1サイクル目のDay 1及び2、及び1サイクル目以降に治験責任医師の判断で、カルフィルゾミブ投与直前に静注水分補給を行った。静注水分補給は、カルフィルゾミブ投与前に生理食塩水500mL又はその他の適切な静注用補液を用い30~60分間かけて行った。水分補給の目標は、安定した尿量(例:2L/日以上)を維持することとした。

<投与期間>

疾患進行(PD)、許容できない有害事象の発現、患者による同意撤回の希望、又はその他の理由による中止まで投与を継続した。

<観察期間>

観察期間は治験薬投与開始から治験薬の最終投与後少なくとも30日とした。

主要評価項目: 無増悪生存期間(PFS)

副次評価項目: 全奏効率(ORR)、厳格な完全奏効(sCR)、完全奏効(CR)、最良部分奏効(VGPR)、VGPR以上の奏効率、最良総合効果、VGPR以上の微小残存病変(MRD)、全生存期間(OS)、奏効期間(DOR)、無増悪期間(TTP)、初回奏効までの期間(TT1R)、最良奏効までの期間(TTBR)、次治療までの期間(TTNT)、2次治療までの無増悪生存期間(PFS2)、全般的健康状態[一般的、疾患及び治療特異的な健康関連の生活の質(HRQL)並びにHRQLの変化、健康効用値及び健康状態]、腎奏効、安全性、IsaKdの薬物動態(PK)、Isaの免疫原性

探索的評価項目: PK及び薬力学(PD<sub>y</sub>)の関係、免疫遺伝学的決定因子及び細胞遺伝学的リスク[del(17p)、t(4;14)、t(14;16)、del(1p)及びgain(1q)]と有効性評価項目の関係、Isaの干渉を除外したM蛋白値が最良総合効果に及ぼす影響

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

## 解析計画：＜有効性＞

層別因子（前治療数及びR-ISS）を用いた全ての解析は、IRTの入力に従って実施した。

- ・ PFSは、層別因子により層別化した有意水準0.005の片側log-rank検定を用いて、IsaKd群とKd群間で比較することを計画した。ハザード比及びその両側99%信頼区間(CI)は層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定し、Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を推定することを計画した。
- ・ PFSは事前に規定したサブグループ{年齢(65歳未満 vs 65歳以上)、性別、人種(白人 vs その他)、地域①(欧州 vs アメリカ vs アジア vs 他国々)、地域②(西欧諸国 vs その他)、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス(ECOG PS 0又は1 vs  $\geq 2$ )、ISS病期分類(I vs II vs III)、R-ISS病期分類(I vs II vs III vs 未分類)、前治療数(1 vs  $\geq 2$ )、細胞遺伝学的リスク(高リスク vs 標準リスク)、個別の細胞遺伝学的リスク[del(17p)、t(4;14)、t(14;16)、del(1p)及びgain(1q)\*]の有無別、MMの病型(IgG vs 非IgG)、腎機能(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 vs 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)、自家移植(ASCT)の有無別、プロテアソーム阻害剤(PI)、免疫調節薬(IMiDs)並びにPI及びIMiDsによる前治療の有無別}においてサブグループ解析を行うことを計画した。ハザード比を層別Cox比例ハザードモデルにて算出し、交互作用検定を行った。
- ・ 副次評価項目は、層別因子により層別化された有意水準0.025のCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて投与群間で比較を行い、Clopper-Pearson法を用いて両側95%CIを算出することを計画した。

## ＜安全性＞

治験薬投与下の有害事象は、安全性解析対象集団を対象に、治験薬の初回投与から最終投与後30日間に着目して記述的に実施することを計画した。

\*Gain 1q was replaced by 1q21+ [本ページ以降、gain(1q)は1q21+に読み替える]

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

●患者背景(ITT集団)

項目		全体集団		日本人集団	
		IsaKd群 (n=179)	Kd群 (n=123)	IsaKd群 (n=7)	Kd群 (n=12)
年齢(歳)	中央値(範囲)	65.0(37-86)	63.0(33-90)	66.0(52-83)	61.0(33-73)
	<65	88(49.2%)	66(53.7%)	3(42.9%)	7(58.3%)
	65~74	74(41.3%)	47(38.2%)	3(42.9%)	5(41.7%)
	≥75	17(9.5%)	10(8.1%)	1(14.3%)	0
性別	男性	101(56.4%)	68(55.3%)	5(71.4%)	7(58.3%)
	女性	78(43.6%)	55(44.7%)	2(28.6%)	5(41.7%)
人種	白人	131(73.2%)	83(67.5%)	—	—
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5(2.8%)	4(3.3%)	—	—
	アジア人	26(14.5%)	24(19.5%)	6(85.7%)	12(100%)
	白人及び黒人又はアフリカ系アメリカ人の混血	1(0.6%)	0	—	—
	白人及びアジア人の混血	1(0.6%)	0	1(14.3%)	0
	白人及びハワイ先住民又は太平洋諸島系住民の混血 不明	1(0.6%) 14(7.8%)	0 12(9.8%)	— —	— —
ECOG PS	0	95(53.1%)	73(59.3%)	—	—
	1	73(40.8%)	45(36.6%)	—	—
	2	10(5.6%)	5(4.1%)	—	—
	3	1(0.6%)	0	—	—
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	n	165	111	—	—
	≥60 <60	122(73.9%) 43(26.1%)	93(83.7%) 18(16.2%)	— —	— —
ISS病期分類*	I	89(49.7%)	71(57.7%)	3(42.9%)	7(58.3%)
	II	63(35.2%)	31(25.2%)	3(42.9%)	3(25.0%)
	III	26(14.5%)	20(16.3%)	1(14.3%)	2(16.7%)
	不明	1(0.6%)	1(0.8%)	—	—
R-ISS病期分類*	I	45(25.1%)	33(26.8%)	2(28.6%)	3(25.0%)
	II	110(61.5%)	70(56.9%)	5(71.4%)	6(50.0%)
	III	16(8.9%)	8(6.5%)	0	2(16.7%)
	未分類	8(4.5%)	12(9.8%)	0	1(8.3%)
細胞遺伝学的リスク*	高リスク**	42(23.5%)	31(25.2%)	—	—
	標準リスク	114(63.7%)	78(63.4%)	—	—
	不明	23(12.8%)	14(11.4%)	—	—
del(17p)*	あり	18(10.1%)	16(13.0%)	—	—
	なし	143(79.9%)	96(78.0%)	—	—
	不明/未検出	18(10.1%)	11(8.9%)	—	—
t(4;14)*	あり	22(12.3%)	20(16.3%)	—	—
	なし	137(76.5%)	89(72.4%)	—	—
	不明/未検出	20(11.2%)	14(11.4%)	—	—
t(14;16)*	あり	6(3.4%)	0	—	—
	なし	153(85.5%)	111(90.2%)	—	—
	不明/未検出	20(11.2%)	12(9.8%)	—	—
1q21+*	あり(3コピー以上)	75(41.9%)	52(42.3%)	—	—
	なし	84(46.9%)	55(44.7%)	—	—
	不明/未検出	20(11.2%)	16(13.0%)	—	—
β <sub>2</sub> ミクログロブリン* (mg/L)	<3.5	103(57.5%)	79(64.2%)	3(42.9%)	8(66.7%)
	≥3.5~<5.5	50(27.9%)	24(19.5%)	3(42.9%)	2(16.7%)
	≥5.5	26(14.5%)	20(16.3%)	1(14.3%)	2(16.7%)
アルブミン*(g/L)	n	176	121	7	12
	<35 ≥35	39(22.2%) 137(77.8%)	20(16.5%) 101(83.5%)	0 7(100%)	3(25.0%) 9(75.0%)
	n	176	122	7	12
血清LDH*	≦正常上限値	132(75.0%)	105(86.1%)	6(85.7%)	11(91.7%)
	>正常上限値	44(25.0%)	17(13.9%)	1(14.3%)	1(8.3%)
MMの病型*	IgG	126(70.4%)	85(69.1%)	3(42.9%)	8(66.7%)
	IgA	38(21.2%)	30(24.4%)	2(28.6%)	3(25.0%)
	IgD	4(2.2%)	1(0.8%)	1(14.3%)	0
	κ鎖のみ	5(2.8%)	4(3.3%)	0	0
	λ鎖のみ	6(3.4%)	3(2.4%)	1(14.3%)	1(8.3%)
前治療数	中央値(範囲)	2.0(1-4)	2.0(1-4)	2.0(1-3)	1.0(1-3)
前治療	アルキル化剤	169(94.4%)	101(82.1%)	6(85.7%)	8(66.7%)
	PI	166(92.7%)	105(85.4%)	7(100%)	10(83.3%)
	IMiDs	136(76.0%)	100(81.3%)	7(100%)	11(91.7%)
	レナリドミド	72(40.2%)	59(48.0%)	4(57.1%)	10(83.3%)
	コルチコステロイド	179(100%)	123(100%)	7(100%)	12(100%)
	ダラツムマブ	1(0.6%)	0	—	—
	エロツスマブ	4(2.2%)	1(0.8%)	2(28.6%)	1(8.3%)
薬剤抵抗性	IMiDs	78(43.6%)	58(47.2%)	—	—
	レナリドミド	57(31.8%)	42(34.1%)	—	—
	直近のレナリドミド	36(20.1%)	31(25.2%)	—	—
	PI	56(31.3%)	44(35.8%)	—	—
	ボルテゾミブ	52(29.1%)	39(31.7%)	—	—
	PI及びIMiDs 直近の前治療	35(19.6%) 89(49.7%)	27(22.0%) 73(59.3%)	— —	— —
喘息又はCOPD罹患歴	あり	6(3.4%)	15(12.2%)	—	—
自家移植歴	あり	116(64.8%)	69(56.1%)	—	—

\*試験登録時

\*\*del(17p)、t(4;14)、t(14;16)のうち1つ以上を有し、FISHによる検査でdel(17p)は50%、その他は30%カットオフ

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

●投与状況、投与時間、追跡期間及び相対用量強度

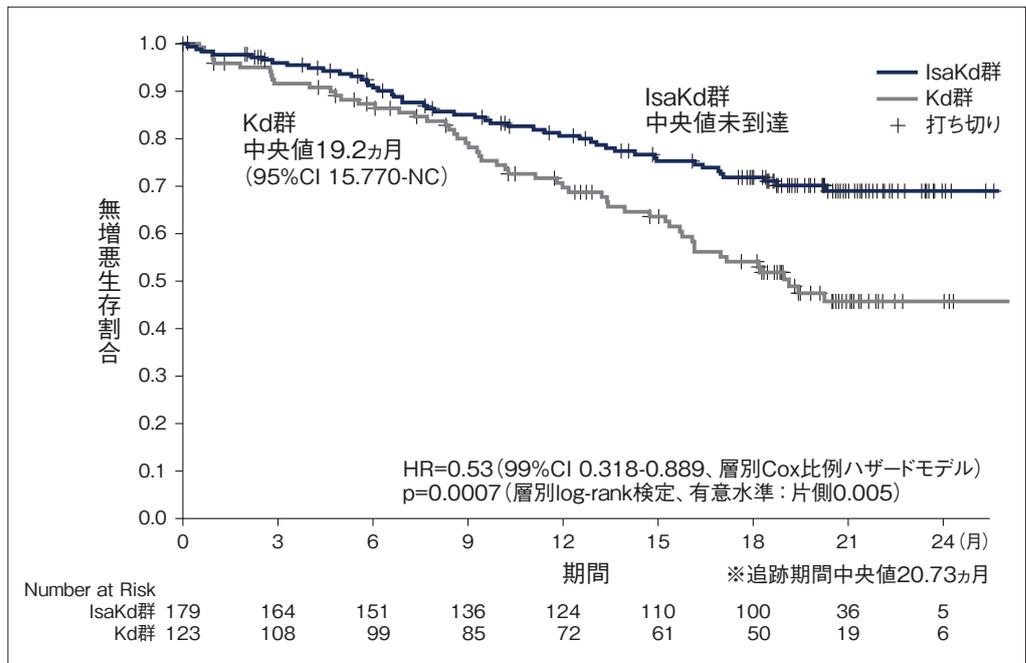
投与期間中央値、サークリサの投与時間中央値及び相対用量強度中央値は以下のとおりであった。

追跡期間中央値は20.73ヵ月であった。

		IsaKd群(n=177)	Kd群(n=122)
投与期間中央値(範囲)	週	80.0(1-111)	61.4(1-114)
	サイクル	19.0(1-27)	14.5(1-28)
投与継続中の例数		93	38
18サイクル以上の投与を受けた例数		102	48
サークリサ投与時間中央値	初回	3.5時間	—
	2回目以降	2.7時間	—
相対用量強度中央値(四分位範囲)	サークリサ	94.3% (89.2-97.9)	—
	カルフィルゾミブ	91.2% (81.3-97.2)	91.3% (78.5-96.3)
	デキサメタゾン	84.8% (67.4-94.6)	88.4% (73.7-96.2)

●無増悪生存期間(PFS)[主要評価項目：検証的解析結果]

PFS中央値はIsaKd群未到達、Kd群19.2ヵ月であり、IsaKd群で有意に延長することが検証された(p=0.0007、層別log-rank検定)。ハザード比(HR)は0.53であり、IsaKd群において死亡又は増悪のリスクが46.9%低下することが認められた(層別Cox比例ハザードモデル)。



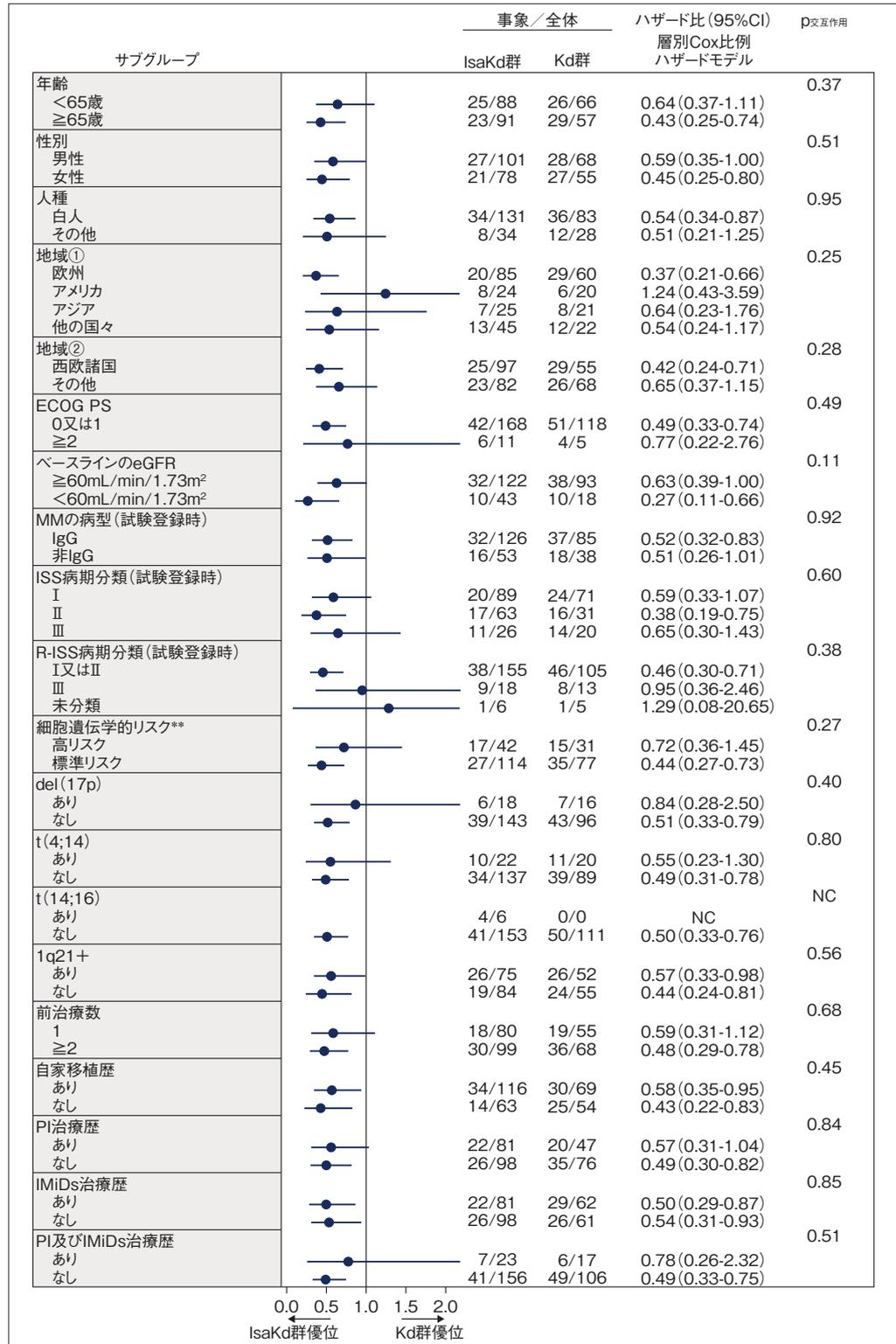
NC, 算出不能

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

●背景因子別のPFS[主要評価項目のサブグループ解析]

PFSのサブグループ解析を実施し、結果は以下のとおりであった。

また、p交互作用値\*はいずれも0.1以上であった(交互作用検定、有意水準10%)。



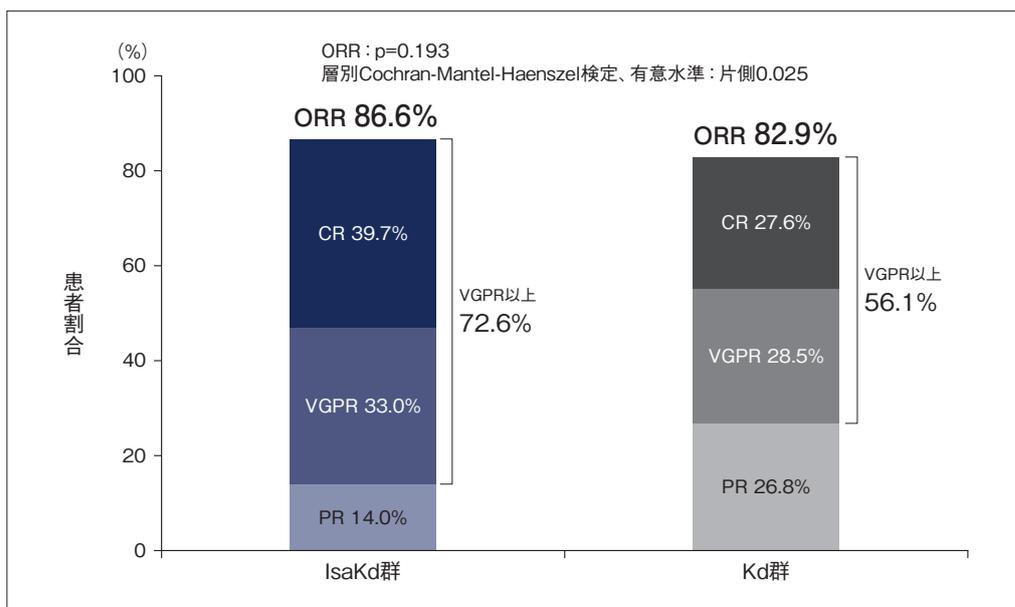
\*交互作用検定のp交互作用値が0.1未満の場合、サブグループ間で有意差ありとみなす

\*\*del(17p)、t(4;14)、t(14;16)のうち1つ以上を有し、FISHによる検査でdel(17p)は50%、その他は30%カットオフ  
NC, 算出不能

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

●全奏効率(ORR)及び最良総合効果[副次評価項目]

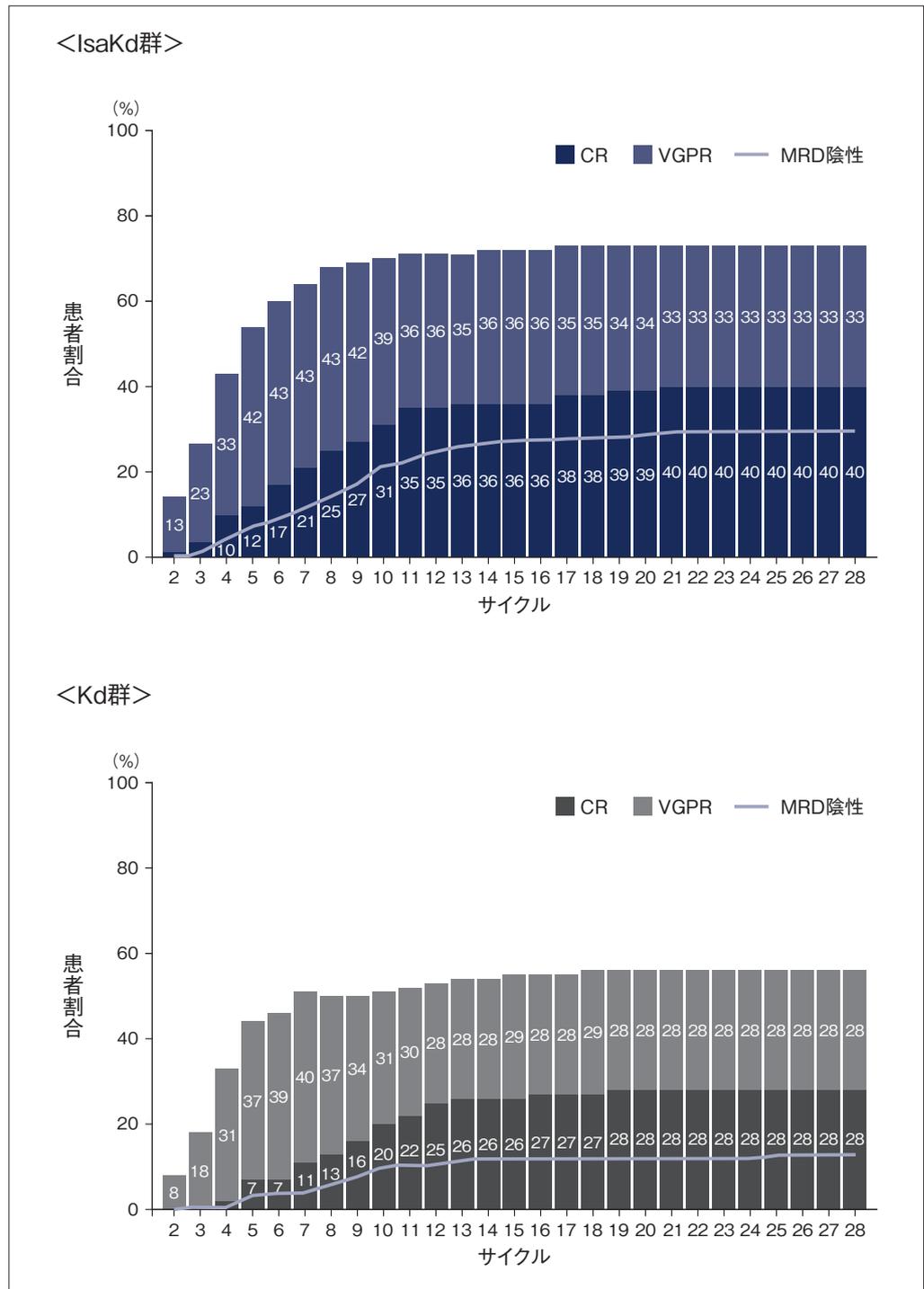
ORRはIsaKd群86.6%、Kd群82.9%であった(p=0.193、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。VGPR以上の患者割合はIsaKd群72.6%、Kd群56.1%であった(p=0.0011、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



	IsaKd群 (n=179)	Kd群 (n=123)
ORR	155 (86.6%)	102 (82.9%)
sCR	0	0
CR	71 (39.7%)	34 (27.6%)
VGPR	59 (33.0%)	35 (28.5%)
PR	25 (14.0%)	33 (26.8%)
MR	4 (2.2%)	5 (4.1%)
病勢安定	13 (7.3%)	6 (4.9%)
PDではない	1 (0.6%)	1 (0.8%)
PD	2 (1.1%)	3 (2.4%)
未確定PD	0	1 (0.8%)
未評価	4 (2.2%)	5 (4.1%)

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

最良総合効果がCR又はVGPRであった患者について、各サイクルにおける累積最良総合効果とMRD陰性率を算出した。結果は以下のとおりであった。



12) Martin T, et al. Blood Adv. 2022; 6(15): 4506-4515.

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

●奏効期間(DOR)[副次評価項目]

PR以上と判定された患者 (IsaKd群155例、Kd群102例) におけるDOR中央値は、いずれの投与群も未到達であった。

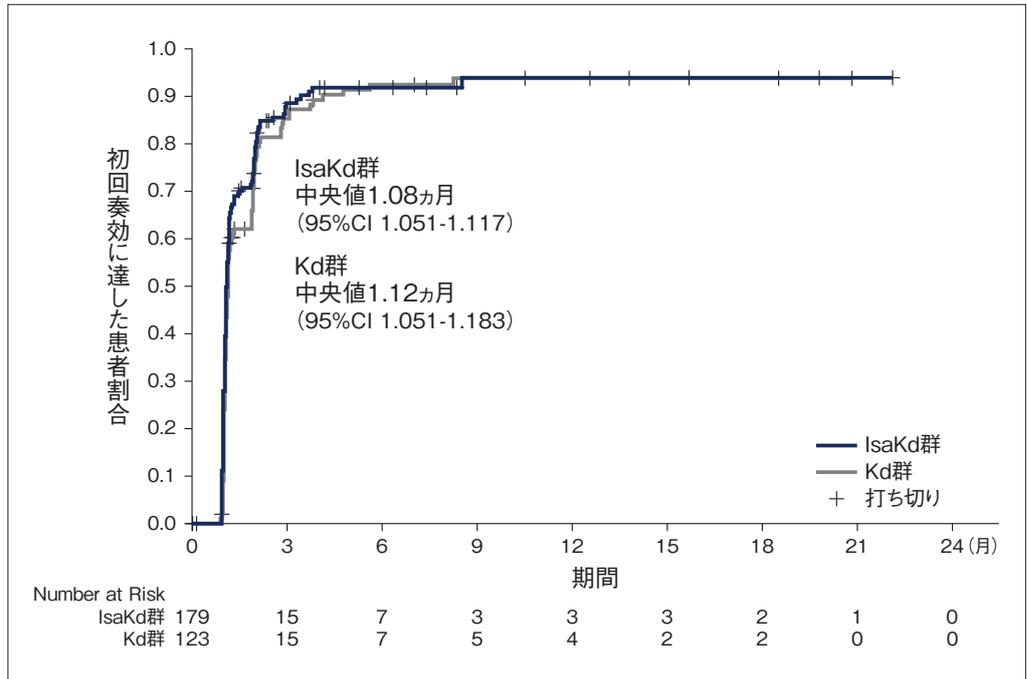
奏効後にPD又は死亡した患者の割合は、IsaKd群21.3%、Kd群42.2%であった。

	IsaKd群 (n=155)	Kd群 (n=102)
イベント数	33 (21.3%)	43 (42.2%)
打ち切り数	122 (78.7%)	59 (57.8%)
Kaplan-Meier法によるDOR(月)		
25パーセンタイル(95%CI)	NC (13.832-NC)	10.38 (7.589-13.405)
中央値(95%CI)	NC (NC-NC)	NC (14.752-NC)
75パーセンタイル(95%CI)	NC (NC-NC)	NC (NC-NC)
層別ハザード比(95%CI)	0.425 (0.269-0.672)	

NC, 算出不能

●初回奏効までの期間(TT1R)[副次評価項目]

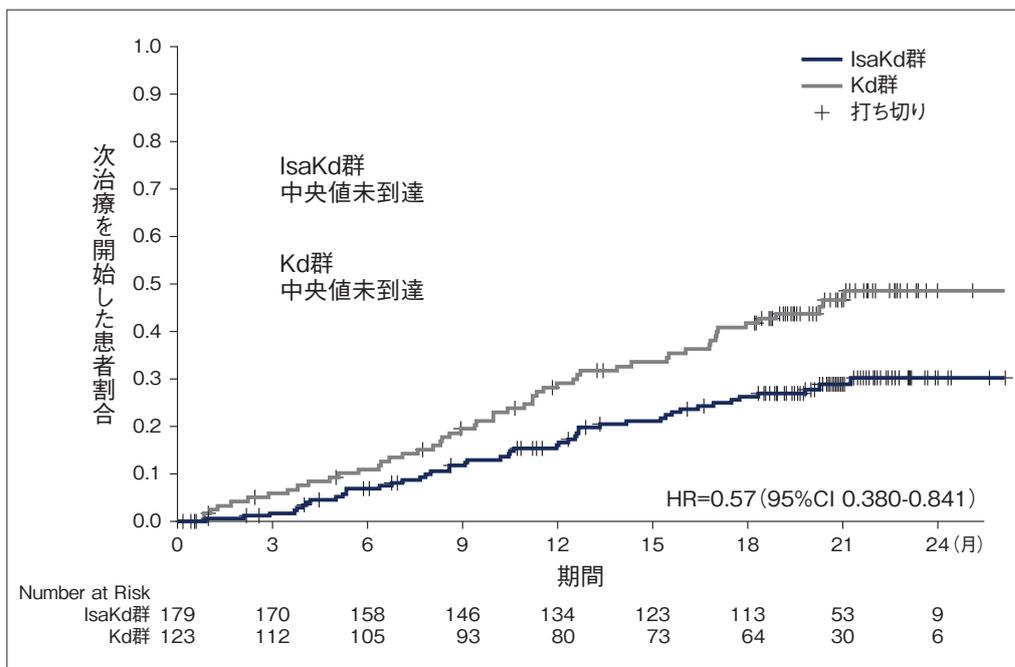
TT1R中央値は、IsaKd群1.08ヵ月(95%CI: 1.051-1.117)、Kd群1.12ヵ月(95%CI: 1.051-1.183)であった。



国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

●次治療までの期間(TTNT)[副次評価項目]

IsaKd群26.3%、Kd群43.1%の患者がMMに対する次治療を開始した。  
TTNT中央値はいずれの投与群も未到達であった(HR=0.57、95%CI: 0.380-0.841)。



●2次治療までの無増悪生存期間(PFS2\*)[副次評価項目]

PFS2イベントが認められた患者の割合はIsaKd群21.8%、Kd群28.5%であり、PFS2中央値はいずれの投与群も未到達であった(HR=0.772、95%CI: 0.486-1.228)。

	IsaKd群 (n=179)	Kd群 (n=123)
イベント数	39 (21.8%)	35 (28.5%)
打ち切り数	140 (78.2%)	88 (71.5%)
Kaplan-Meier法によるPFS2(月)		
25パーセンタイル(95%CI)	23.13(15.080-NC)	18.69(13.010-23.097)
中央値(95%CI)	NC(NC-NC)	NC(23.097-NC)
75パーセンタイル(95%CI)	NC(NC-NC)	NC(NC-NC)
層別ハザード比(95%CI)	0.772(0.486-1.228)	

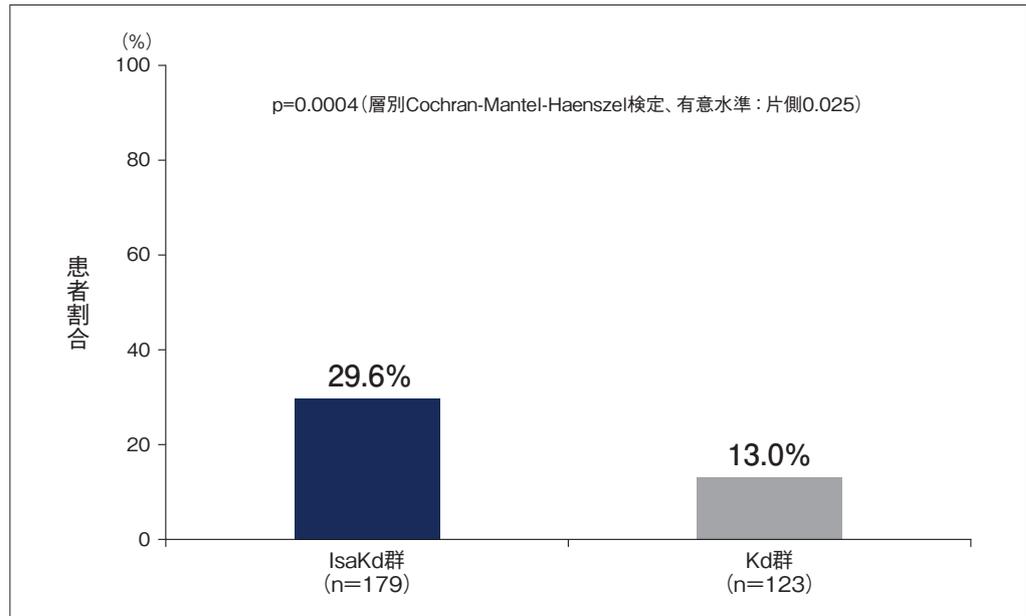
NC, 算出不能

\*PFS2, second progression-free survival

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

## ●微小残存病変(MRD)[副次評価項目]

治験責任(分担)医師判定による総合効果がVGPR以上の場合に、MRD評価用の骨髄検体を採取し次世代シーケンサーを用いて中央検査機関で評価した。MRD陰性(閾値 $10^{-5}$ )が認められた患者の割合は、IsaKd群29.6%、Kd群13.0%であった( $p=0.0004$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

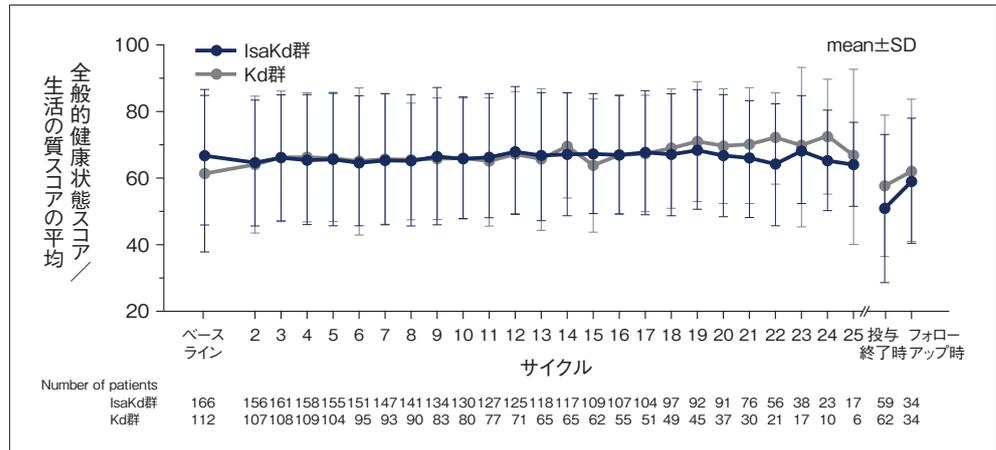


国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

●参考情報

・ 全般的健康状態 [副次評価項目]

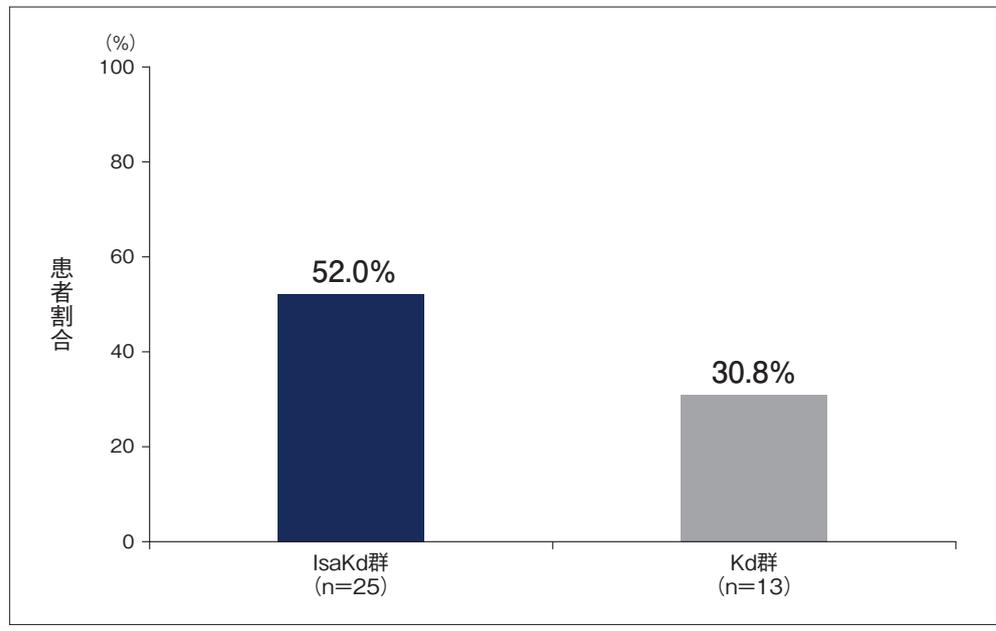
EORTC QLQ-C30の全般的健康状態スコア/生活の質スコアを測定した。  
結果は以下のとおりであった。



11) Moreau P, et al. Lancet. 2021; 397(10292): 2361-2371.

・ 腎奏効 [副次評価項目]

推算糸球体濾過量[eGFR、mL/min/1.73m<sup>2</sup>(以降省略)]がベースラインの50未満から治験薬投与期間中の1回以上の評価で60以上に改善した場合を「腎機能完全奏効(CR renal)」と定義し、腎機能障害からの回復について解析を行った。結果は以下のとおりであった。



## 国際共同 第Ⅲ相試験 (IKEMA試験)

### ●安全性データ

#### <有害事象>

いずれかの群で10%以上発現した有害事象を以下に示す。

	IsaKd群 (n=177)		Kd群 (n=122)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	172(97.2%)	136(76.8%)	117(95.9%)	82(67.2%)
Infusion reaction	79(44.6%)	1(0.6%)	4(3.3%)	0
高血圧	65(36.7%)	36(20.3%)	38(31.1%)	24(19.7%)
上気道感染	64(36.2%)	6(3.4%)	29(23.8%)	2(1.6%)
下痢	64(36.2%)	5(2.8%)	35(28.7%)	3(2.5%)
疲労	50(28.2%)	6(3.4%)	23(18.9%)	1(0.8%)
呼吸困難	49(27.7%)	9(5.1%)	26(21.3%)	1(0.8%)
肺炎	42(23.7%)	29(16.4%)	24(19.7%)	15(12.3%)
不眠症	42(23.7%)	9(5.1%)	28(23.0%)	3(2.5%)
気管支炎	40(22.6%)	4(2.3%)	15(12.3%)	1(0.8%)
背部痛	39(22.0%)	3(1.7%)	25(20.5%)	1(0.8%)
咳嗽	35(19.8%)	0	17(13.9%)	0
無力症	32(18.1%)	3(1.7%)	20(16.4%)	4(3.3%)
上咽頭炎	28(15.8%)	0	14(11.5%)	0
悪心	28(15.8%)	0	20(16.4%)	0
嘔吐	27(15.3%)	2(1.1%)	11(9.0%)	1(0.8%)
頭痛	26(14.7%)	0	21(17.2%)	1(0.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	25(14.1%)	0	15(12.3%)	1(0.8%)
筋痙縮	25(14.1%)	0	19(15.6%)	0
末梢性浮腫	23(13.0%)	1(0.6%)	21(17.2%)	0
便秘	22(12.4%)	1(0.6%)	12(9.8%)	0
関節痛	22(12.4%)	3(1.7%)	10(8.2%)	2(1.6%)
転倒	20(11.3%)	3(1.7%)	10(8.2%)	0
四肢痛	19(10.7%)	0	15(12.3%)	1(0.8%)
インフルエンザ	16(9.0%)	1(0.6%)	17(13.9%)	5(4.1%)
発熱	16(9.0%)	2(1.1%)	18(14.8%)	0

日本人集団のいずれかの群で4例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎がIsaKd群5例(71.4%)、Kd群7例(58.3%)、高血圧がIsaKd群5例(71.4%)、Infusion reactionがIsaKd群4例(57.1%)、肺炎、不眠症、倦怠感及び発熱がKd群各4例(33.3%)であった。

#### <重篤な有害事象>

	IsaKd群 (n=177)	Kd群 (n=122)
例数(%)	105例(59.3%)	70例(57.4%)
主な事象	肺炎32例、下気道感染7例	肺炎14例、 下気道感染及びインフルエンザが各5例

日本人集団における重篤な有害事象はIsaKd群3例(42.9%)、Kd群4例(33.3%)に認められた。その内訳はIsaKd群で肺炎2例、嘔吐及び発熱が各1例、Kd群では肺炎2例、肺大細胞癌、感覚鈍麻、下痢、四肢痛、倦怠感及び握力低下が各1例であった。

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)

<投与中止に至った有害事象>

		IsaKd群(n=177)	Kd群(n=122)
全ての 治験薬	例数(%)	15例(8.5%)	17例(13.9%)
	主な事象	肺炎3例	肺炎4例、高血圧2例
サークリサ	例数(%)	1例(0.6%)	—
	事象	Infusion reaction 1例	—
カルフィルゾ ミブ	例数(%)	26例(14.7%)	1例(0.8%)
	主な事象	心不全5例、うっ血性心不全、上室性頻脈及び肺高血圧症が各2例	溶血1例
デキサメタゾ ン	例数(%)	11例(6.2%)	4例(3.3%)
	事象	高血圧2例、気管支炎、気道感染、激越、不安、不眠症、躁病、緑内障、糖尿病性足病変、骨壊死及び末梢性浮腫が各1例	不眠症、白内障、高血圧、末梢性浮腫及び無力症が各1例

日本人集団において、全ての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<死亡に至った有害事象>

		IsaKd群(n=177)	Kd群(n=122)
例数(%)		6例(3.4%)	4例(3.3%)
事象		肺炎2例、心不全、急性腎障害を伴う心不全、異型肺炎及びニューモシスチス・イロベチ肺炎が各1例	急性心筋梗塞、敗血症性ショックを伴う肺炎及び原因不明の死亡が各1例

治験薬との因果関係が否定できない事象がIsaKd群2例に認められた。その内訳は、異型肺炎及びニューモシスチス・イロベチ肺炎が各1例であった。

日本人集団において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

<臨床検査値に基づく血液学的異常>

	IsaKd群(n=177)			Kd群(n=122)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
貧血	176(99.4%)	39(22.0%)	0	121(99.2%)	24(19.7%)	0
リンパ球数減少	167(94.4%)	92(52.0%)	30(16.9%)	116(95.1%)	53(43.4%)	17(13.9%)
好中球数減少	97(54.8%)	31(17.5%)	3(1.7%)	53(43.4%)	8(6.6%)	1(0.8%)
白血球数減少	154(87.0%)	28(15.8%)	2(1.1%)	93(76.2%)	6(4.9%)	1(0.8%)
血小板数減少	167(94.4%)	33(18.6%)	20(11.3%)	107(87.7%)	19(15.6%)	10(8.2%)

<有害事象としての血液学的異常>

	IsaKd群(n=177)		Kd群(n=122)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
好中球減少症	8(4.5%)	7(4.0%)	1(0.8%)	0
貧血	7(4.0%)	6(3.4%)	4(3.3%)	1(0.8%)
血小板減少症	5(2.8%)	4(2.3%)	12(9.8%)	10(8.2%)
発熱性好中球減少症	2(1.1%)	2(1.1%)	0	0

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
3年  
フォローアップ  
解析

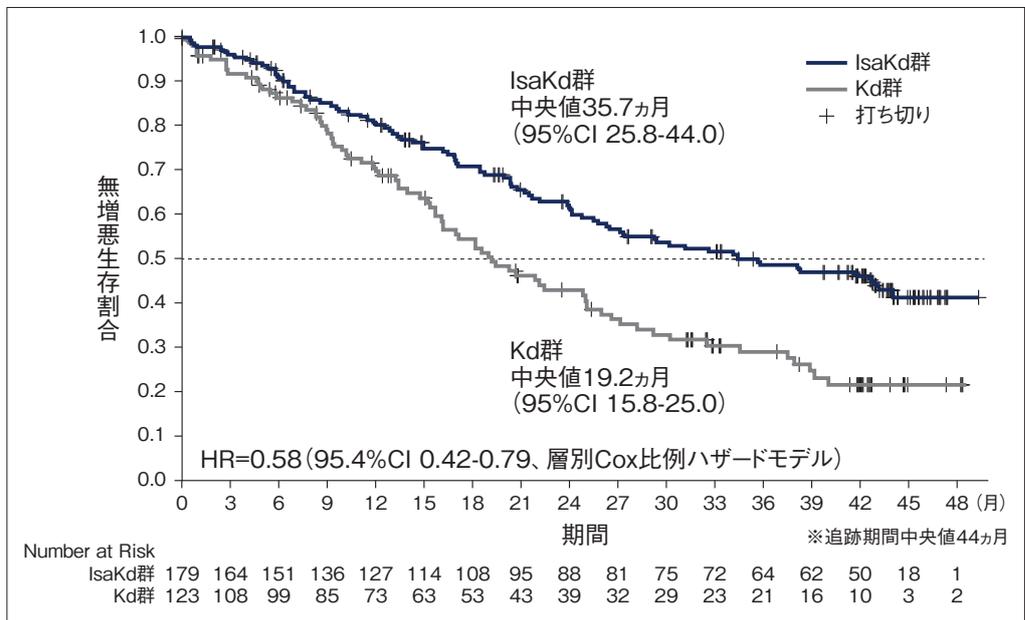
■ 国際共同第Ⅲ相試験(IKEMA試験)<sup>13)</sup>  
3年フォローアップ解析

13) Martin T, et al. Blood Cancer J. 2023; 13(1): 72.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は51～53ページを参照

● 無増悪生存期間(PFS)[主要評価項目]

PFS中央値は、IsaKd群35.7ヵ月、Kd群19.2ヵ月であり、ハザード比(HR)は0.58であった。

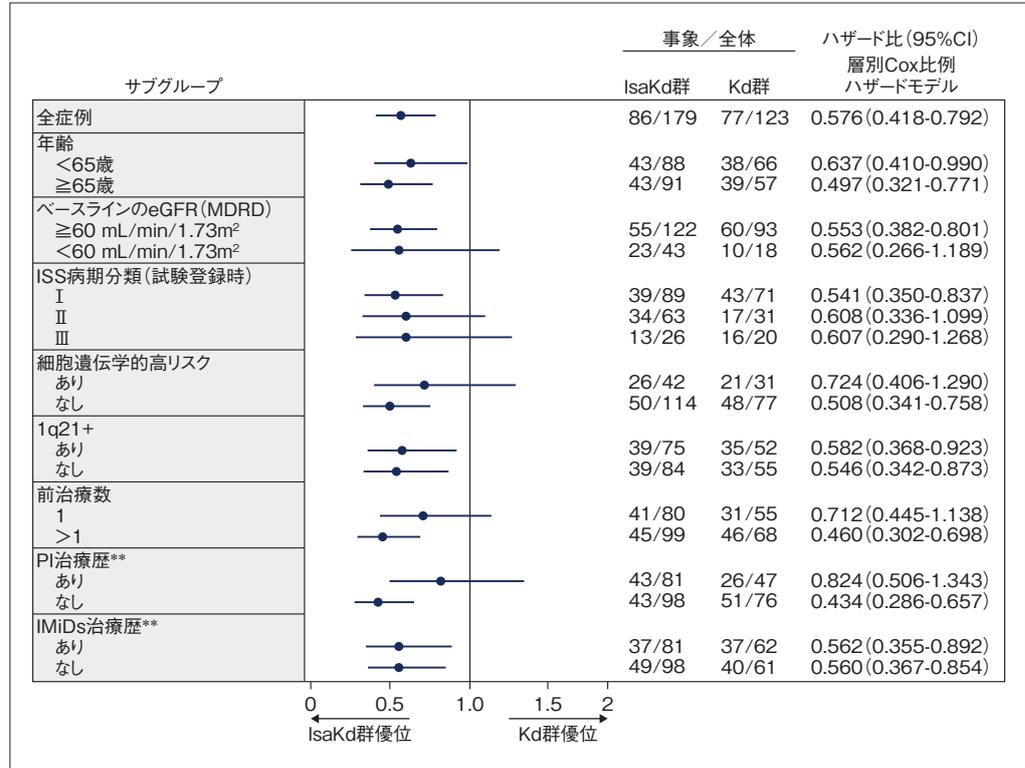


国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
3年  
フォローアップ  
解析

●背景因子別のPFS[主要評価項目のサブグループ解析]

PFSのサブグループ解析を実施し、結果は以下のとおりであった。

また、 $p_{交互作用}$ 値\*はいずれも0.1以上であった(交互作用検定、有意水準10%)。



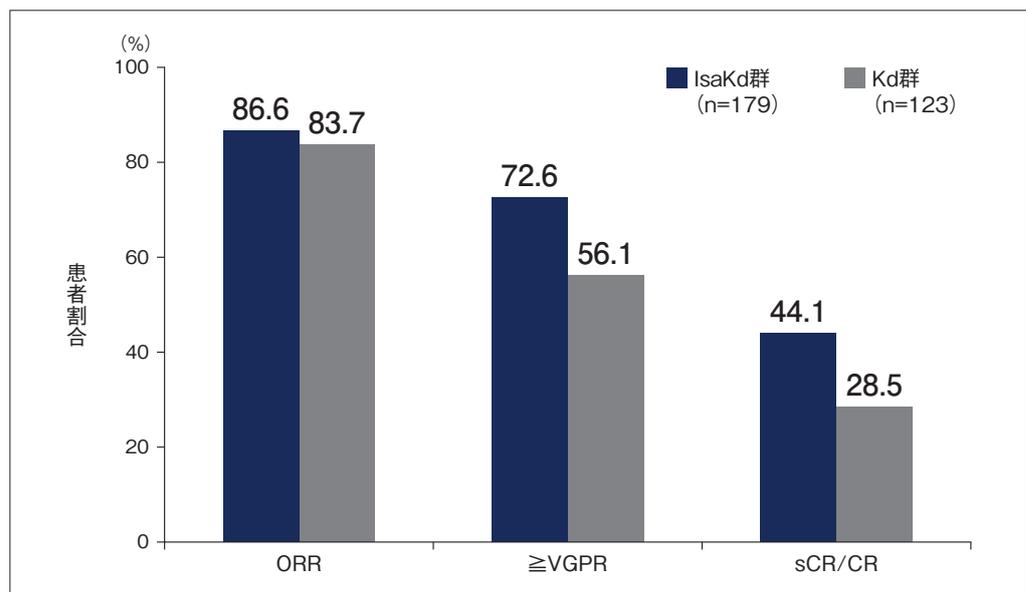
\*交互作用検定の $p_{交互作用}$ 値が0.1未満の場合、サブグループ間で有意差ありとみなす

\*\*直近の前治療

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
3年  
フォローアップ  
解析

●全奏効率(ORR)及び最良総合効果[副次評価項目]

ORRはIsaKd群86.6%、Kd群83.7%、VGPR以上の患者割合はIsaKd群72.6%、Kd群56.1%であった。sCR/CRはIsaKd群44.1%、Kd群28.5%で、オッズ比は2.09(95%CI 1.26-3.48)であった。



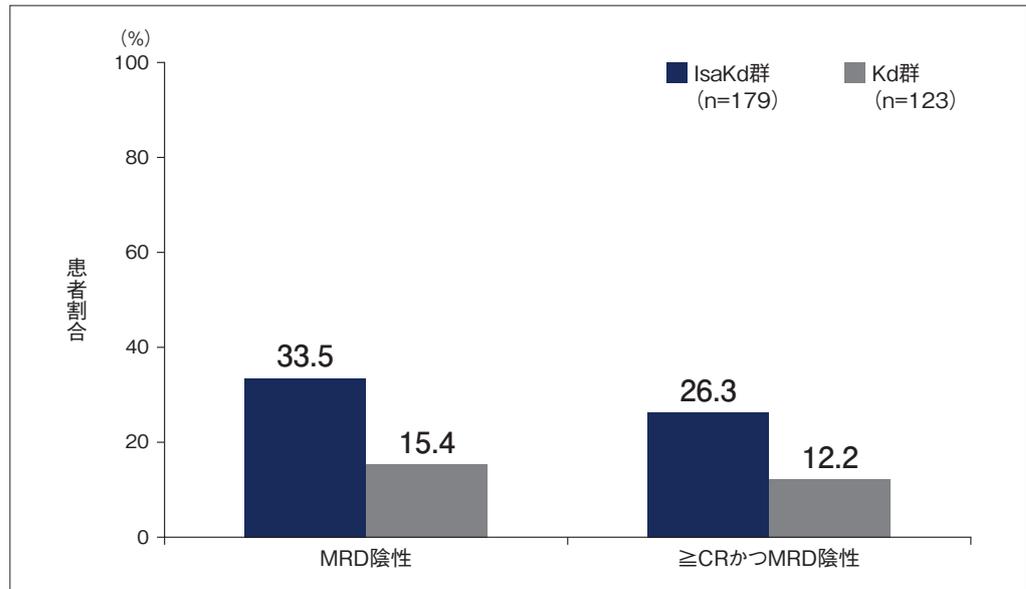
国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
3年  
フォローアップ  
解析

●微小残存病変(MRD)[副次評価項目]

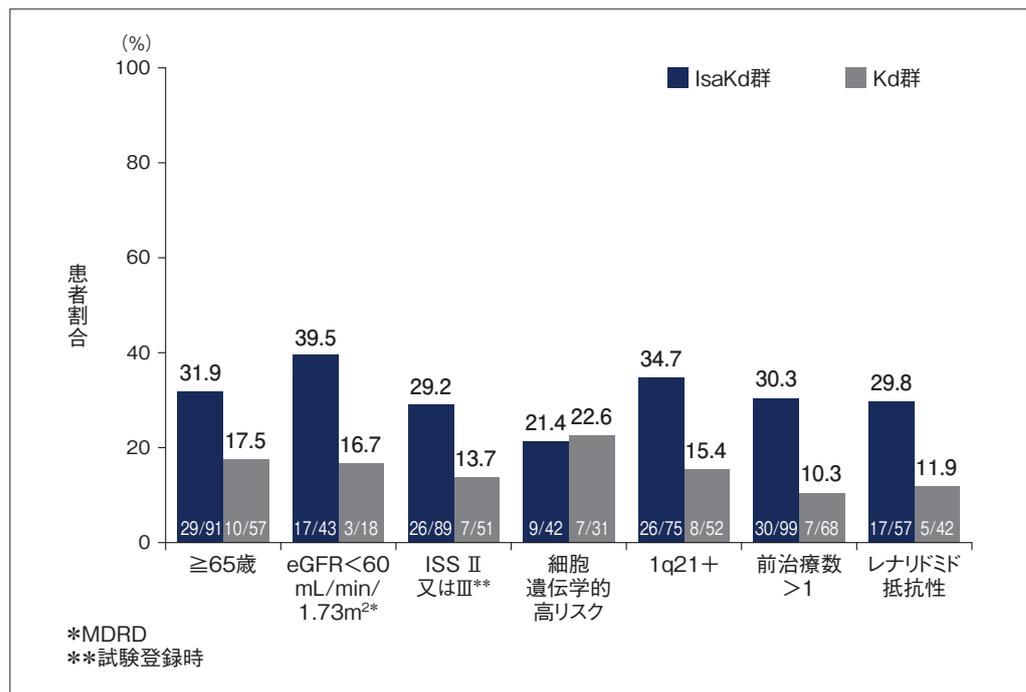
総合効果がVGPR以上の場合に、次世代シーケンサーを用いてMRDを評価した。

MRD陰性(閾値 $10^{-5}$ )が認められた患者の割合は、IsaKd群33.5%、Kd群15.4%であり、オッズ比は2.78 (95%CI 1.55-4.99)であった。

≥CRかつMRD陰性(閾値 $10^{-5}$ )が認められた患者の割合は、IsaKd群26.3%、Kd群12.2%であり、オッズ比は2.57 (95%CI 1.35-4.88)であった。



MRD陰性(閾値 $10^{-5}$ )が認められた患者割合のサブグループ(年齢≥65歳、eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>、ISS II又はIII、細胞遺伝学的高リスク、1q21+、前治療数>1、レナリドミド抵抗性)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。

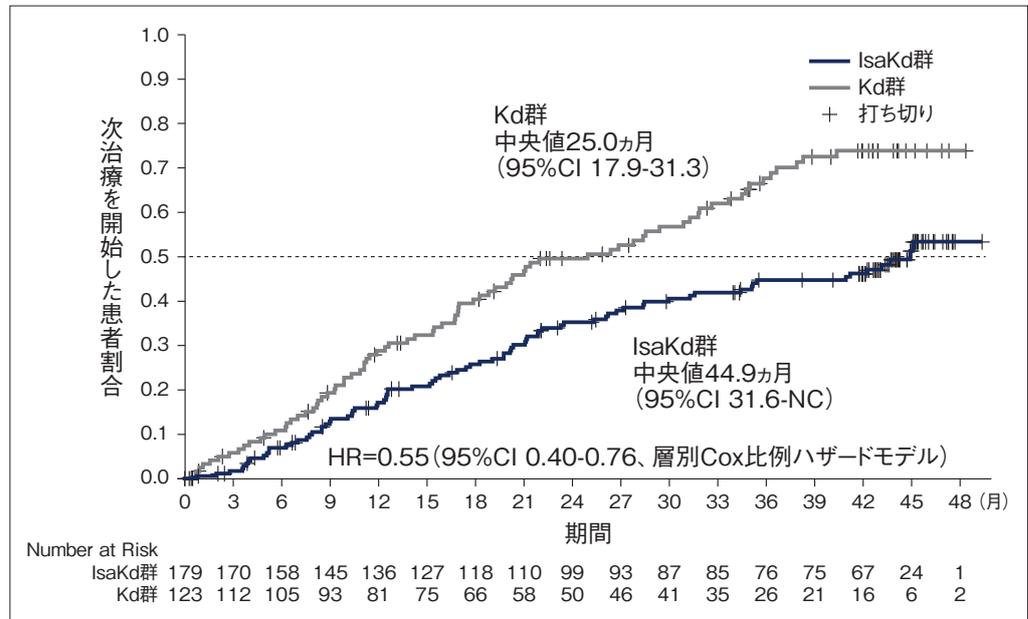


国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
3年  
フォローアップ  
解析

●次治療までの期間(TTNT)[副次評価項目]

IsaKd群44.1%、Kd群64.2%の患者がMMに対する次治療を開始した。

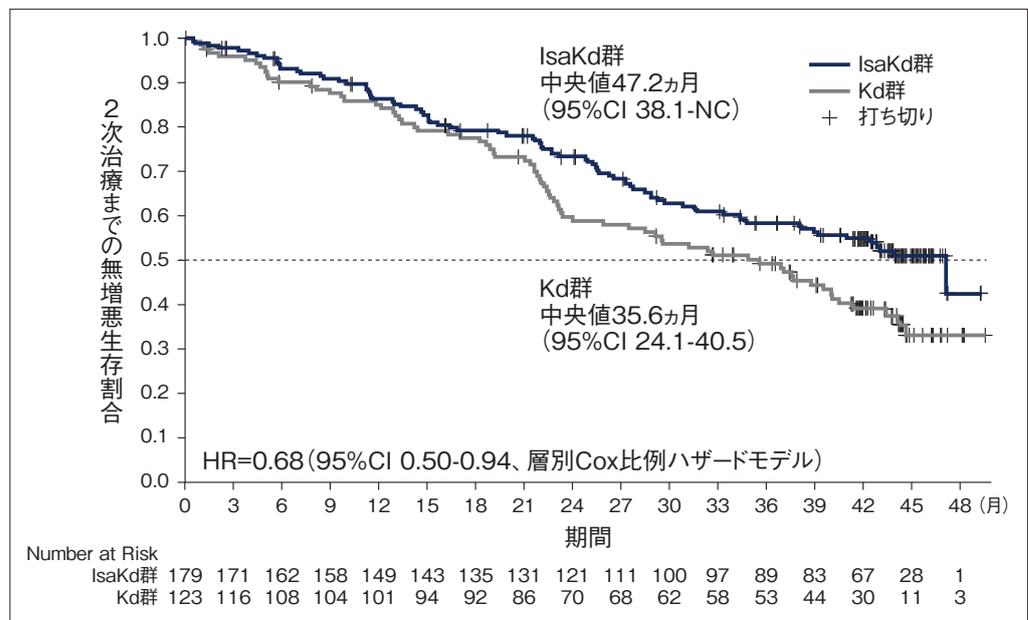
TTNT中央値はIsaKd群44.9ヵ月、Kd群25.0ヵ月であった(HR=0.55、95%CI 0.40-0.76)。



NC, 算出不能

●2次治療までの無増悪生存期間(PFS2)[副次評価項目]

PFS2中央値はIsaKd群47.2ヵ月、Kd群35.6ヵ月であり、ハザード比(HR)は0.68であった。



NC, 算出不能

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
3年  
フォローアップ  
解析

## ●安全性データ

## &lt;有害事象&gt;

いずれかの群で20%以上発現した有害事象及び特定の有害事象を以下に示す。

	IsaKd群 (n=177)		Kd群 (n=122)	
	全Grade	Grade ≥3	全Grade	Grade ≥3
いずれかの群で20%以上発現した有害事象				
Infusion reaction	81 (45.8%)	1 (0.6%)	4 (3.3%)	0
下痢	70 (39.5%)	5 (2.8%)	39 (32.0%)	3 (2.5%)
高血圧	67 (37.9%)	40 (22.6%)	43 (35.2%)	28 (23.0%)
上気道感染	66 (37.3%)	6 (3.4%)	33 (27.0%)	2 (1.6%)
疲労	56 (31.6%)	10 (5.6%)	25 (20.5%)	1 (0.8%)
呼吸困難	54 (30.5%)	10 (5.6%)	27 (22.1%)	1 (0.8%)
肺炎	48 (27.1%)	33 (18.6%)	26 (21.3%)	15 (12.3%)
背部痛	45 (25.4%)	3 (1.7%)	26 (21.3%)	1 (0.8%)
不眠症	45 (25.4%)	11 (6.2%)	30 (24.6%)	3 (2.5%)
気管支炎	43 (24.3%)	4 (2.3%)	15 (12.3%)	1 (0.8%)
関節痛	39 (22.0%)	4 (2.3%)	15 (12.3%)	2 (1.6%)
咳嗽	39 (22.0%)	0	17 (13.9%)	0
無力症	36 (20.3%)	4 (2.3%)	20 (16.4%)	4 (3.3%)
特定の有害事象				
心不全*	15 (8.5%)	8 (4.5%)	9 (7.4%)	5 (4.1%)
2次原発性悪性腫瘍******	16 (9.0%)	8 (4.5%)	9 (7.4%)	5 (4.1%)
皮膚癌	11 (6.2%)	2 (1.1%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)
固形腫瘍(皮膚癌以外)	7 (4.0%)	6 (3.4%)	5 (4.1%)	3 (2.5%)
造血器腫瘍	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
未分類	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0

\*: MedDRA標準検索式(狭域検索)でグループ化

\*\* : MedDRA個別対応検索式でグループ化

\*\*\* : 治療中又は治療後

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
腎機能別  
サブグループ  
解析

■ 国際共同第Ⅲ相試験(IKEMA試験)<sup>14)</sup>  
腎機能別サブグループ解析

14) Capra M, et al. Haematologica. 2022; 107(6): 1397-1409.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は51～53ページを参照

●患者背景[腎機能別サブグループ解析]

項目		eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )			
		<60		≥60	
		IsaKd群 (n=43)	Kd群 (n=18)	IsaKd群 (n=122)	Kd群 (n=93)
年齢(歳)	中央値(範囲)	67(39-86)	69(49-90)	64(37-81)	62(33-78)
	<65	15(34.9%)	4(22.2%)	64(52.5%)	55(59.1%)
	65~74	22(51.2%)	13(72.2%)	47(38.5%)	31(33.3%)
	≥75	6(14.0%)	1(5.6%)	11(9.0%)	7(7.5%)
ISS病期分類*	I	8(18.6%)	4(22.2%)	29(23.8%)	23(24.7%)
	II	9(20.9%)	6(33.3%)	40(32.8%)	39(41.9%)
	III	18(41.9%)	7(38.9%)	30(24.6%)	16(17.2%)
	不明	8(18.6%)	1(5.6%)	23(18.9%)	15(16.1%)
R-ISS病期分類**	I	3(7.0%)	2(11.1%)	36(29.5%)	28(30.1%)
	II	34(79.1%)	11(61.1%)	72(59.0%)	52(55.9%)
	III	5(11.6%)	3(16.7%)	8(6.6%)	5(5.4%)
	未分類	1(2.3%)	2(11.1%)	6(4.9%)	8(8.6%)
細胞遺伝学的リスク***	高リスク	9(20.9%)	5(27.8%)	30(24.6%)	24(25.8%)
	標準リスク	29(67.4%)	12(66.7%)	76(62.3%)	57(61.3%)
	欠測	5(11.6%)	1(5.6%)	16(13.1%)	12(12.9%)
前治療数	中央値(範囲)	2(1-4)	2(1-4)	2(1-3)	1(1-4)
	1	17(39.5%)	5(27.8%)	55(45.1%)	47(50.5%)
	≥2	26(60.5%)	13(72.2%)	67(54.9%)	46(49.5%)
薬剤抵抗性	レナリドミド	11(25.6%)	9(50.0%)	39(32.0%)	26(28.0%)
	IMiDs又はPI	8(18.6%)	8(44.4%)	23(18.9%)	15(16.1%)

\*初回診断時

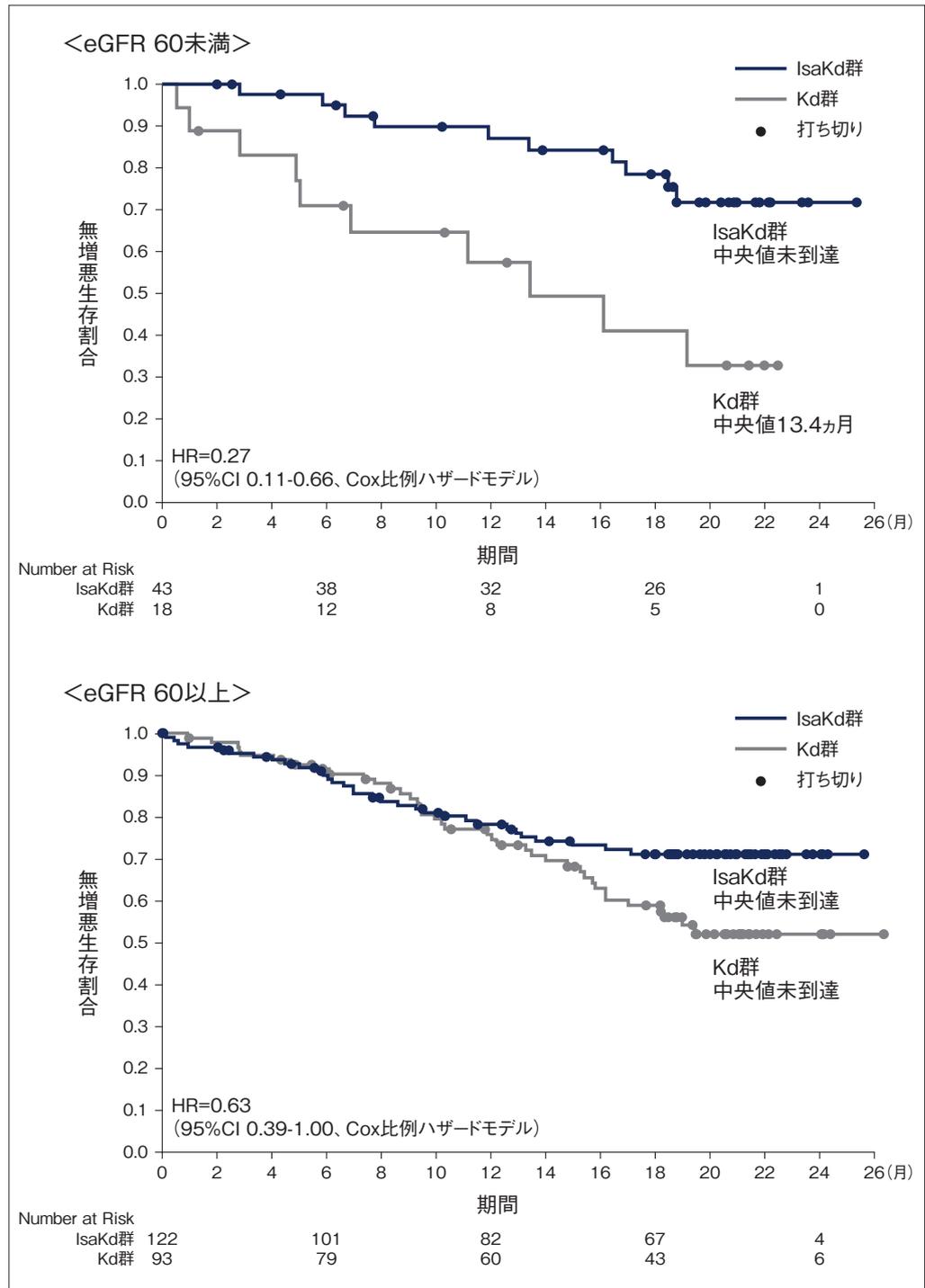
\*\*試験登録時

\*\*\*del(17p)、t(4;14)又はt(14;16)を有する。FISHによる検査でdel(17p)は50%、その他は30%カットオフ

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
腎機能別  
サブグループ  
解析

●無増悪生存期間(PFS)[腎機能別サブグループ解析]

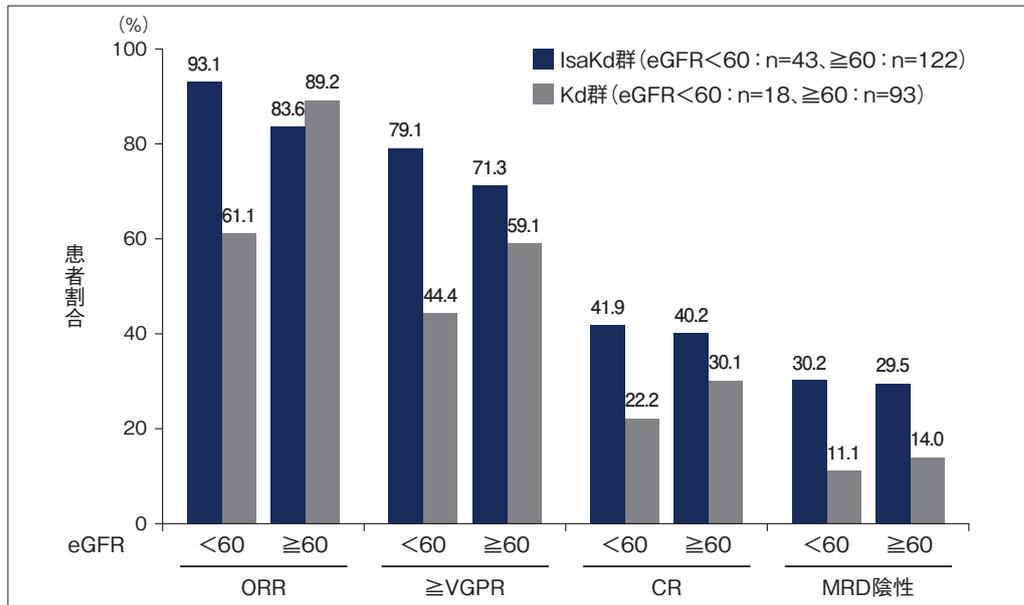
PFSの腎機能別サブグループ(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
腎機能別  
サブグループ  
解析

●全奏効率(ORR)、微小残存病変(MRD)[腎機能別サブグループ解析]

ORR及びMRD陰性(閾値 $10^{-5}$ )の腎機能別サブグループ(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



●安全性データ[腎機能別サブグループ解析]

いずれかの群で15%以上発現した有害事象を以下に示す。

	eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )			
	<60		≥60	
	IsaKd群(n=43)	Kd群(n=18)	IsaKd群(n=120)	Kd群(n=92)
下痢	18(41.9%)	4(22.2%)	44(36.7%)	29(31.5%)
上気道感染	17(39.5%)	5(27.8%)	47(39.2%)	24(26.1%)
Infusion reaction	16(37.2%)	1(5.6%)	55(45.8%)	3(3.3%)
高血圧*	15(34.9%)	5(27.8%)	48(40.0%)	30(32.6%)
疲労	15(34.9%)	4(22.2%)	35(29.2%)	19(20.7%)
呼吸困難	14(32.6%)	2(11.1%)	31(25.8%)	24(26.1%)
背部痛	13(30.2%)	2(11.1%)	24(20.0%)	19(20.7%)
咳嗽	10(23.3%)	1(5.6%)	22(18.3%)	16(17.4%)
肺炎	8(18.6%)	5(27.8%)	31(25.8%)	18(19.6%)
気管支炎	7(16.3%)	1(5.6%)	25(20.8%)	10(10.9%)
頭痛	7(16.3%)	1(5.6%)	19(15.8%)	19(20.7%)
悪心	7(16.3%)	3(16.7%)	19(15.8%)	16(17.4%)
無力症	7(16.3%)	3(16.7%)	19(15.8%)	15(16.3%)
上咽頭炎	7(16.3%)	16(13.3%)	7(16.3%)	16(13.3%)
末梢性浮腫	7(16.3%)	2(11.1%)	14(11.7%)	17(18.5%)
転倒	7(16.3%)	0	12(10.0%)	10(10.9%)
不眠症	5(11.6%)	3(16.7%)	32(26.7%)	23(25.0%)
嘔吐	5(11.6%)	3(16.7%)	18(15.0%)	8(8.7%)

\*新規診断と症状の悪化を含む。高血圧の病歴は、eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>においてIsaKd群41.0%、Kd群18%、eGFR≥60mL/min/1.73m<sup>2</sup>においてIsaKd群24.7%、Kd群12.1%。

<臨床検査値に基づく血液学的異常>

	eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )			
	<60		≥60	
	IsaKd群(n=43)	Kd群(n=18)	IsaKd群(n=120)	Kd群(n=92)
貧血	43(100%)	18(100%)	119(99.2%)	92(100%)
血小板数減少	40(93.0%)	15(83.3%)	113(94.2%)	82(89.1%)
好中球数減少	24(55.8%)	7(38.9%)	67(55.8%)	43(46.7%)

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
1q21+  
サブグループ  
解析

■ 国際共同第Ⅲ相試験(IKEMA試験)<sup>15)</sup>  
1q21+サブグループ解析

15) Martin T, et al. Haematologica. 2022; 107(10): 2485-2491.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は51～53ページを参照

●患者背景[1q21+サブグループ解析]

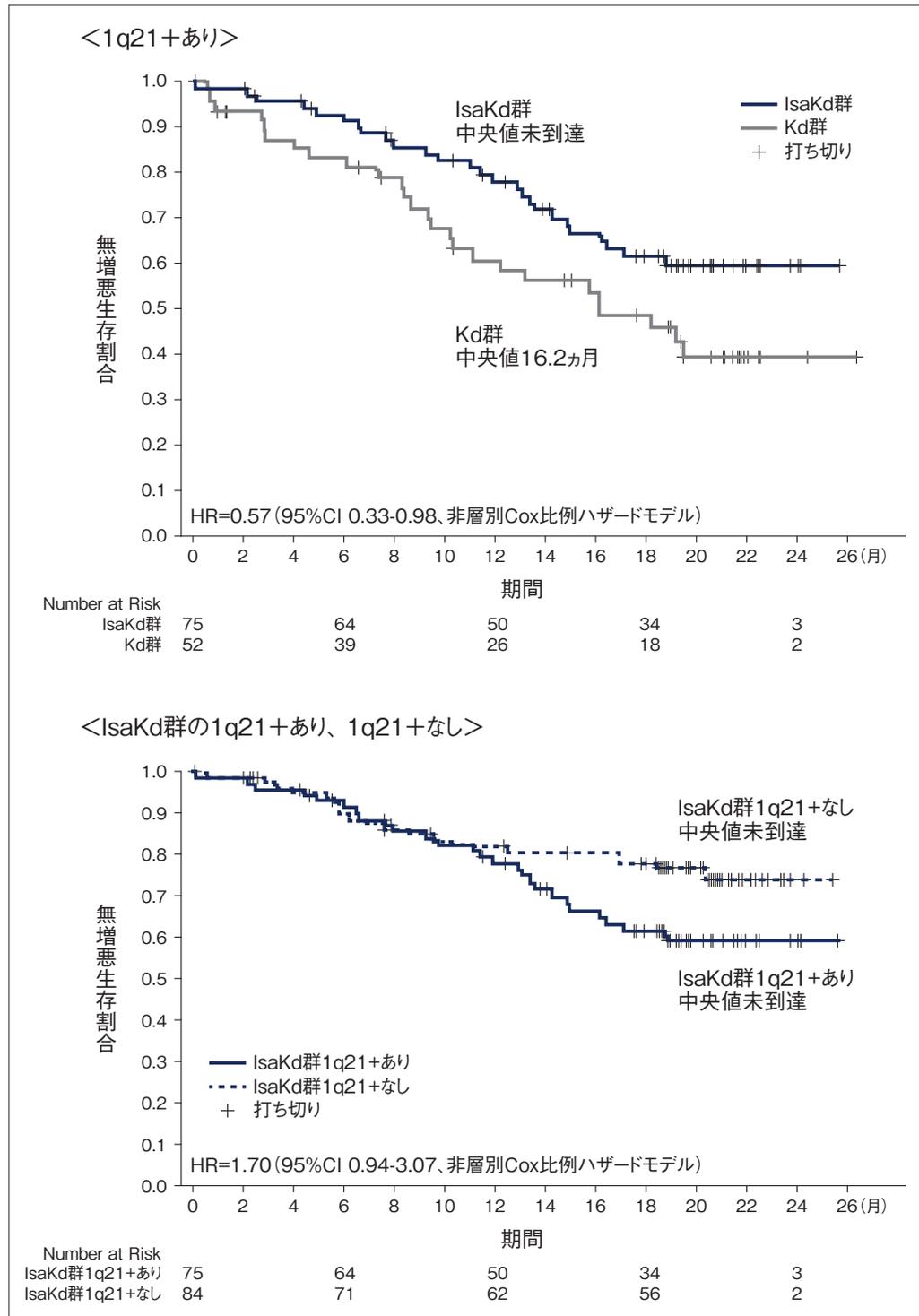
項目		1q21+			
		あり		なし	
		IsaKd群 (n=75)	Kd群 (n=52)	IsaKd群 (n=84)	Kd群 (n=55)
年齢(歳)	中央値(範囲)	63.0(37-83)	66.5(38-90)	65.0(38-86)	63.0(33-80)
	<65	40(53.3%)	23(44.2%)	40(47.6%)	34(61.8%)
	65~74	29(38.7%)	22(42.3%)	35(41.7%)	18(32.7%)
	≥75	6(8.0%)	7(13.5%)	9(10.7%)	3(5.5%)
R-ISS病期分類*	I	14(18.7%)	14(26.9%)	30(35.7%)	16(29.1%)
	II	51(68.0%)	33(63.5%)	47(56.0%)	32(58.2%)
	III	9(12.0%)	4(7.7%)	6(7.1%)	4(7.3%)
	未分類	1(1.3%)	1(1.9%)	1(1.2%)	3(5.5%)
前治療数	中央値(範囲)	2.0(1-4)	1.5(1-4)	2.0(1-3)	2.0(1-4)
薬剤抵抗性	レナリドミド	27(36.0%)	22(42.3%)	22(26.2%)	16(29.1%)
	PI	24(32.0%)	19(36.5%)	24(28.6%)	19(34.5%)
	IMiDs及びPI	14(18.7%)	13(25.0%)	16(19.0%)	10(18.2%)
血清LDH>ULN		20(26.7%)	7(13.5%)	19(22.9%)	9(16.7%)
eGFR<60mL/min/1.73m <sup>2</sup>		16/69(23.2%)	10/48(20.8%)	22/78(28.2%)	8/48(16.7%)

\*試験登録時  
ULN, 基準値上限

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
1q21+  
サブグループ  
解析

●無増悪生存期間(PFS)[1q21+サブグループ解析]

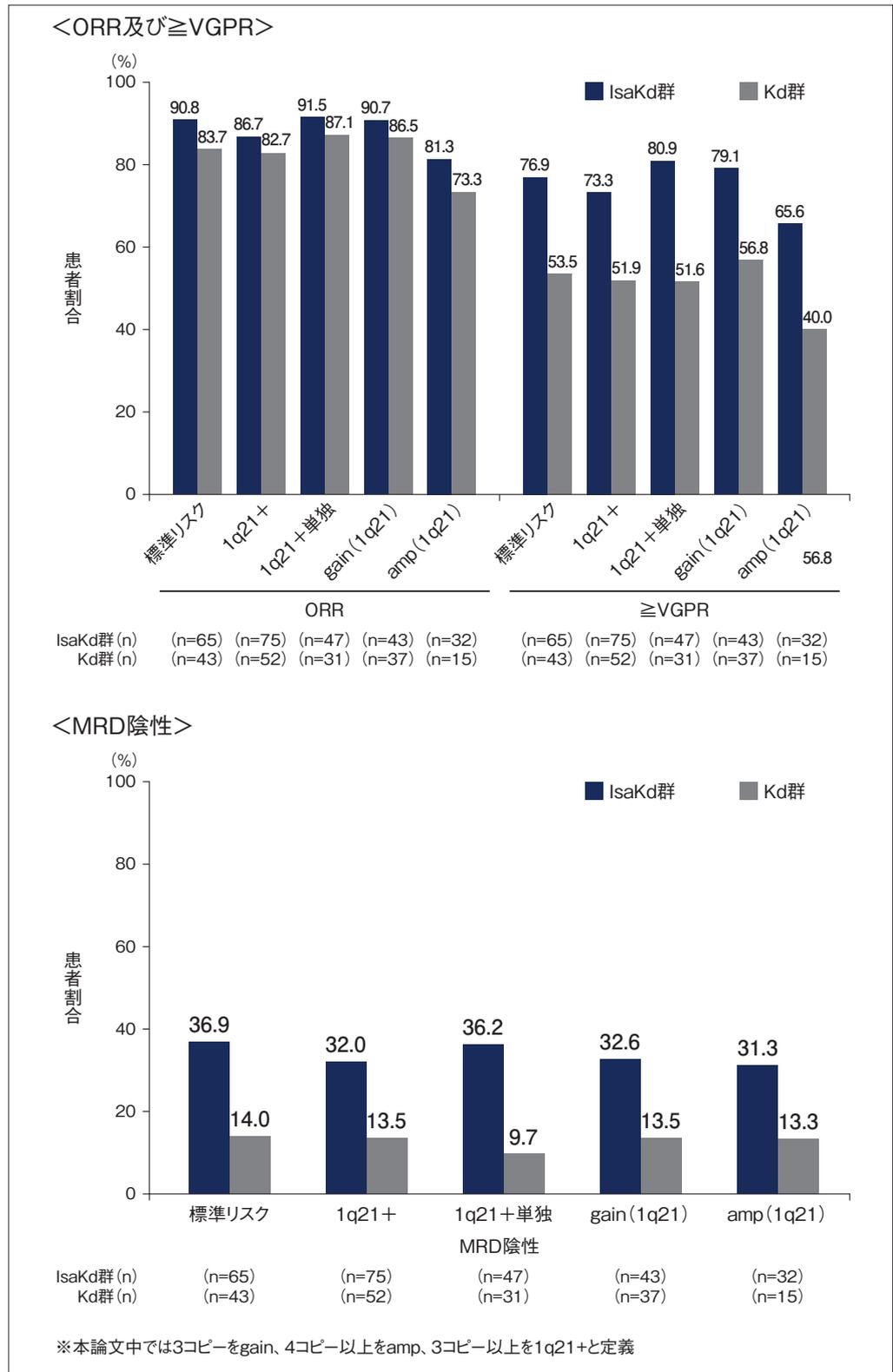
PFSの1q21+サブグループ(1q21+あり、1q21+なし)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
1q21+  
サブグループ  
解析

●全奏効率(ORR)、微小残存病変(MRD)[1q21+サブグループ解析]

ORR及びMRD陰性(閾値 $10^{-5}$ )の1q21+サブグループ[1q21+、1q21+単独、gain(1q21)、amp(1q21)]解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



※安全性は論文に記載なし

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
前治療数別  
サブグループ  
解析

■ 国際共同第Ⅲ相試験(IKEMA試験)<sup>16)</sup>  
前治療数別サブグループ解析

16)Dimopoulos MA, et al. Am J Hematol. 2023; 98(1): E15-E19.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は51～53ページを参照

●患者背景[前治療数別サブグループ解析]

項目		前治療数			
		1		>1	
		IsaKd群 (n=80)	Kd群 (n=55)	IsaKd群 (n=99)	Kd群 (n=68)
年齢(歳)	中央値(範囲)	66(37-86)	63(40-75)	64(38-83)	64(33-90)
	<65	35(43.8%)	32(58.2%)	53(53.5%)	34(50.0%)
	65~74	35(43.8%)	22(40.0%)	39(39.4%)	25(36.8%)
	≥75	10(12.5%)	1(1.8%)	7(7.1%)	9(13.2%)
ISS病期分類*	I	48(60.0%)	36(65.5%)	41(41.4%)	35(51.5%)
	II	23(28.8%)	13(23.6%)	40(40.4%)	18(26.5%)
	III	9(11.3%)	6(10.9%)	17(17.2%)	14(20.6%)
	不明	0	0	1(1.0%)	1(1.5%)
R-ISS病期分類***	I又はII	71(88.8%)	48(87.3%)	84(84.8%)	57(83.8%)
	III	7(8.8%)	5(9.1%)	11(11.1%)	8(11.8%)
	未分類	2(2.5%)	2(3.6%)	4(4.0%)	3(4.4%)
細胞遺伝学的リスク****	高リスク	23(28.8%)	12(21.8%)	19(19.2%)	19(27.9%)
	標準リスク	52(65.0%)	35(63.6%)	62(62.6%)	43(63.2%)
	欠測/不明	5(6.3%)	8(14.5%)	18(18.2%)	6(8.8%)
薬剤抵抗性	IMiDs	12(15.0%)	13(23.6%)	66(66.7%)	45(66.2%)
	PI	12(15.0%)	12(21.8%)	44(44.4%)	32(47.1%)
	レナリドミド	8(10.0%)	8(14.5%)	49(49.5%)	34(50.0%)
	ボルテゾミド	11(13.8%)	10(18.2%)	41(41.4%)	29(42.6%)
	直近治療レジメン	23(28.8%)	26(47.3%)	66(66.7%)	47(69.1%)
	直近のレナリドミド	7(8.8%)	8(14.5%)	29(29.3%)	23(33.8%)

\*試験登録時

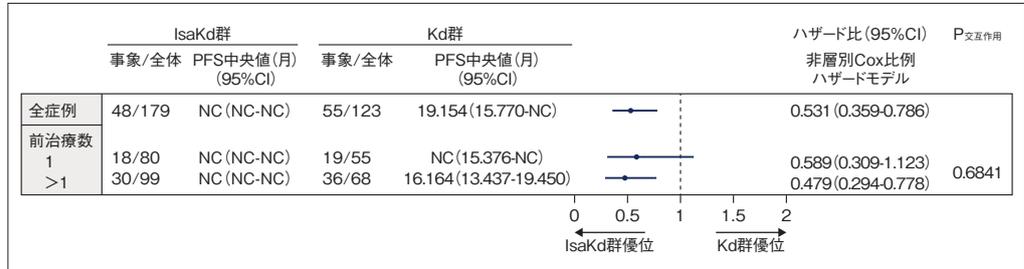
\*\*IRTによるランダム化に用いた

\*\*\*高リスクは、del(17p)、t(4;14)又はt(14;16)を有する。FISHによる検査でdel(17p)は50%、その他は30%カットオフ

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
前治療数別  
サブグループ  
解析

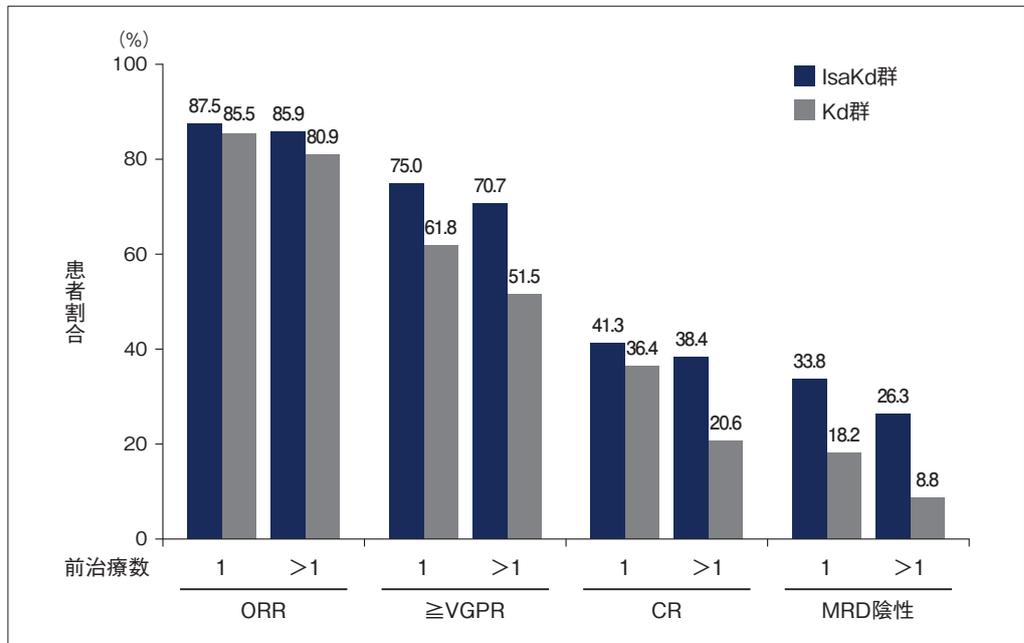
●無増悪生存期間(PFS)[前治療数別サブグループ解析]

PFSの前治療数別サブグループ(1、>1)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



●全奏効率(ORR)及び微小残存病変(MRD)陰性[前治療数別サブグループ解析]

ORR及びMRD陰性(閾値 $10^{-5}$ )の前治療数別サブグループ(1、>1)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
前治療数別  
サブグループ  
解析

## ●安全性データ[前治療数別サブグループ解析]

## ＜有害事象＞

IsaKd群で20%以上発現した有害事象を以下に示す。

	前治療数			
	1		>1	
	IsaKd群 (n=79)	Kd群 (n=54)	IsaKd群 (n=98)	Kd群 (n=68)
全有害事象	75 (94.9%)	51 (94.4%)	97 (99.0%)	66 (97.1%)
Infusion reaction*	33 (41.7%)	2 (3.7%)	48 (49.0%)	2 (2.9%)
高血圧	31 (39.2%)	20 (37.0%)	34 (34.7%)	18 (26.5%)
上気道感染	31 (39.2%)	18 (33.3%)	33 (33.7%)	11 (16.2%)
下痢	27 (34.2%)	16 (29.6%)	37 (37.8%)	19 (27.9%)
疲労	22 (27.8%)	11 (20.4%)	28 (28.6%)	12 (17.6%)
不眠症	21 (26.6%)	12 (22.2%)	21 (21.4%)	16 (23.5%)
呼吸困難	21 (26.6%)	11 (20.4%)	28 (28.6%)	15 (22.1%)
肺炎	19 (24.1%)	8 (14.8%)	23 (23.5%)	16 (23.5%)
気管支炎	18 (22.8%)	6 (11.1%)	22 (22.4%)	9 (13.2%)
背部痛	16 (20.3%)	14 (25.9%)	23 (23.5%)	11 (16.2%)
咳嗽	14 (17.7%)	7 (13.0%)	21 (21.4%)	10 (14.7%)
嘔吐	7 (8.9%)	4 (7.4%)	20 (20.4%)	7 (10.3%)

\*報告された基本語は、前治療数1のサブグループでinfusion reaction34例、過敏症1例、前治療数>1のサブグループでinfusion reaction49例、サイトカイン放出症候群1例

## ＜特定の有害事象＞

	前治療数			
	1		>1	
	IsaKd群 (n=79)	Kd群 (n=54)	IsaKd群 (n=98)	Kd群 (n=68)
呼吸器感染*	69 (87.3%)	41 (75.9%)	78 (79.6%)	49 (72.1%)
血栓塞栓症**	18 (22.8%)	12 (22.2%)	9 (9.2%)	8 (11.8%)
心不全**	8 (10.1%)	1 (1.9%)	5 (5.1%)	7 (10.3%)
虚血性心疾患**	5 (6.3%)	0	3 (3.1%)	5 (7.4%)
2次原発性悪性腫瘍*	3 (3.8%)	2 (3.7%)	10 (10.2%)	4 (5.9%)

\*MedDRA個別対応検索式でグループ化

\*\*MedDRA標準検索式(狭域検索)でグループ化

## ＜臨床検査値に基づく血液学的異常＞

	前治療数			
	1		>1	
	IsaKd群 (n=79)	Kd群 (n=54)	IsaKd群 (n=98)	Kd群 (n=68)
貧血	78 (98.7%)	53 (98.1%)	98 (100%)	68 (100%)
好中球数減少	39 (49.4%)	22 (40.7%)	58 (59.2%)	31 (45.6%)
血小板数減少	72 (91.1%)	45 (83.3%)	95 (96.9%)	62 (91.2%)

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
自家移植歴別  
サブグループ  
解析

■ 国際共同第Ⅲ相試験(IKEMA試験)<sup>17)</sup>  
自家移植歴別サブグループ解析

17) Martin TG, et al. Transplant Cell Ther. 2023; 29(2): 134.e1-134.e7.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は51～53ページを参照

●患者背景[自家移植歴別サブグループ解析]

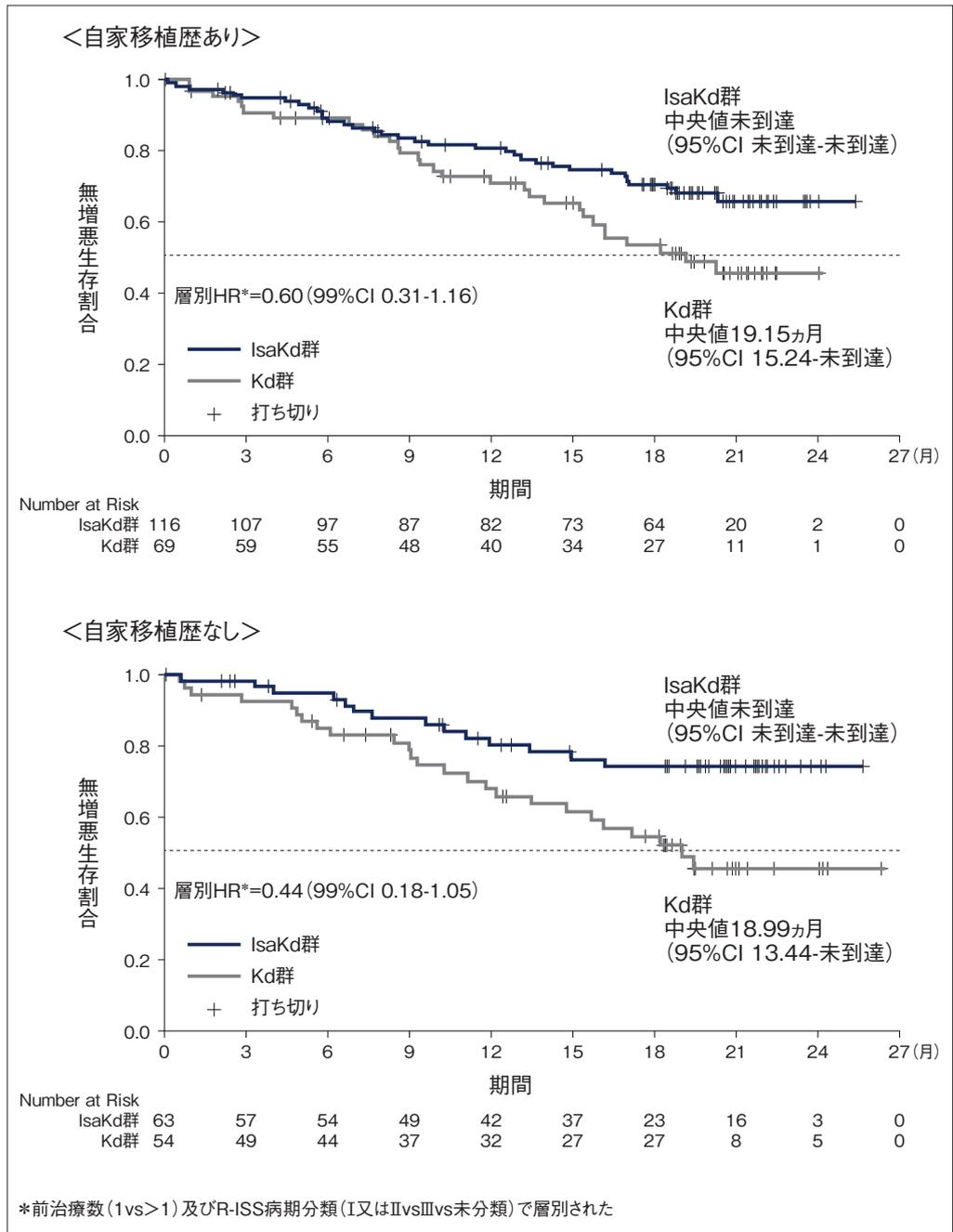
項目		自家移植歴			
		あり		なし	
		IsaKd群 (n=116)	Kd群 (n=69)	IsaKd群 (n=63)	Kd群 (n=54)
年齢(歳)	中央値(範囲)	61.0(37-76)	61.0(39-75)	70.0(38-86)	70.5(33-90)
	<65	76(65.5%)	52(75.4%)	12(19.0%)	14(25.9%)
	65~74	39(33.6%)	16(23.2%)	35(55.6%)	31(57.4%)
	≥75	1(0.9%)	1(1.4%)	16(25.4%)	9(16.7%)
R-ISS病期分類*	I	34(29.3%)	18(26.1%)	11(17.5%)	15(27.8%)
	II	69(59.5%)	40(58.0%)	41(65.1%)	30(55.6%)
	III	9(7.8%)	4(5.8%)	7(11.1%)	4(7.4%)
	不明/未分類	4(3.4%)	7(10.1%)	4(6.3%)	5(9.3%)
細胞遺伝学的リスク*	高リスク	27(23.3%)	18(26.1%)	15(23.8%)	13(24.1%)
	標準リスク	75(64.7%)	43(62.3%)	39(61.9%)	35(64.8%)
	欠測	14(12.1%)	8(11.6%)	9(14.3%)	6(11.1%)
前治療数*	中央値(範囲)	2.0(1-4)	2.0(1-3)	1.0(1-3)	2.0(1-4)
	1	47(40.5%)	33(47.8%)	32(50.8%)	22(40.7%)
	2	41(35.3%)	18(26.1%)	23(36.5%)	18(33.3%)
	≥3	28(24.1%)	18(26.1%)	8(12.7%)	14(25.9%)
薬剤抵抗性	レナリドミド	38(32.8%)	18(26.1%)	19(30.2%)	24(44.4%)
	IMiDs及びPI	25(21.6%)	10(14.5%)	10(15.9%)	17(31.5%)

\*試験登録時

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
自家移植歴別  
サブグループ  
解析

●無増悪生存期間(PFS)[自家移植歴別サブグループ解析]

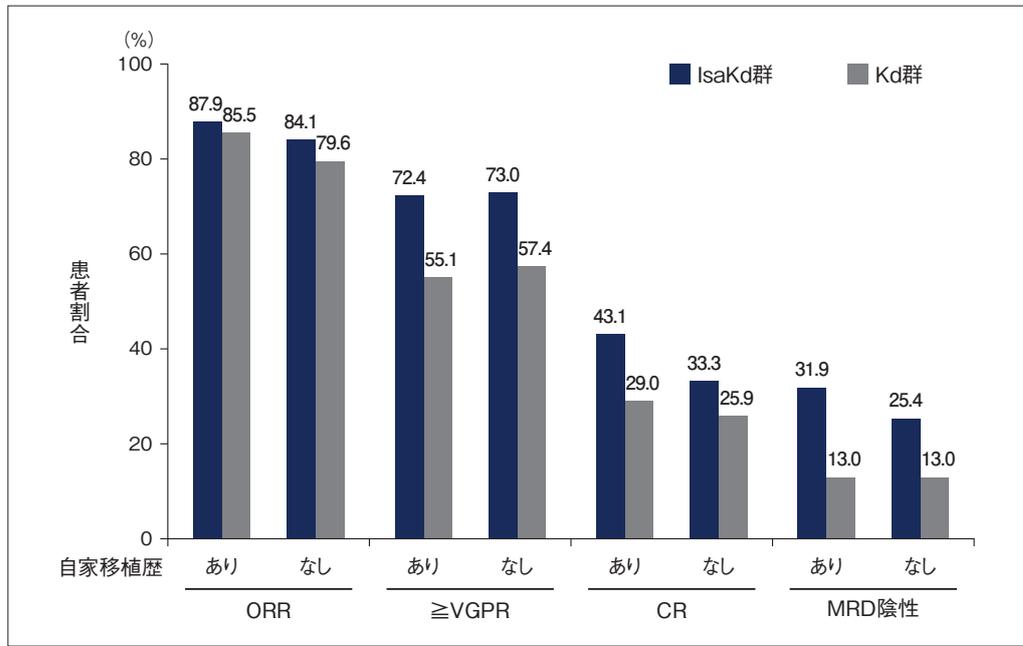
PFSの自家移植歴別サブグループ(自家移植歴あり、なし)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
自家移植歴別  
サブグループ  
解析

●全奏効率(ORR)、微小残存病変(MRD)[自家移植歴別サブグループ解析]

ORR及びMRD陰性(閾値 $10^{-5}$ )が認められた患者割合の自家移植歴別サブグループ(自家移植歴あり、なし)解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



●安全性データ[自家移植歴別サブグループ解析]

<特定の有害事象>

	自家移植歴			
	あり		なし	
	IsaKd群(n=115)	Kd群(n=68)	IsaKd群(n=62)	Kd群(n=54)
Infusion reaction	61 (53.0%)	1 (1.5%)	18 (29.0%)	3 (5.6%)
高血圧	40 (34.8%)	19 (27.9%)	25 (40.3%)	19 (35.2%)
下痢	40 (34.8%)	17 (25.0%)	24 (38.7%)	18 (33.3%)
上気道感染	35 (30.4%)	14 (20.6%)	29 (46.8%)	15 (27.8%)
疲労	28 (24.3%)	15 (22.1%)	22 (35.5%)	8 (14.8%)
呼吸困難	31 (27.0%)	12 (17.6%)	18 (29.0%)	14 (25.9%)
肺炎	24 (20.9%)	12 (17.6%)	18 (29.0%)	12 (22.2%)
気管支炎	29 (25.2%)	10 (14.7%)	11 (17.7%)	5 (9.3%)

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
アジア地域  
サブグループ  
解析

■ 国際共同第Ⅲ相試験(IKEMA試験)<sup>18)</sup>  
アジア地域サブグループ解析

18) Kawano Y, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023; 23(10): e360-e367.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は51～53ページを参照

●患者背景[アジア地域サブグループ解析]

項目		IsaKd群 (n=25)	Kd群 (n=21)
年齢(歳)	中央値(範囲)	64 (45-83)	60 (33-73)
	<65	13 (52.0%)	14 (66.7%)
	65~74	10 (40.0%)	7 (33.3%)
	≥75	2 (8.0%)	0
eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	n	24	20
	<60	5 (20.8%)	4 (20.0%)
	≥60	19 (79.2%)	16 (80.0%)
ISS病期分類*	I	17 (68.0%)	12 (57.1%)
	II	5 (20.0%)	5 (23.8%)
	III	3 (12.0%)	4 (19.0%)
	不明	0	0
R-ISS病期分類*	I	5 (20.0%)	4 (19.0%)
	II	17 (68.0%)	12 (57.1%)
	III	1 (4.0%)	3 (14.3%)
	不明	2 (8.0%)	2 (9.5%)
細胞遺伝学的リスク	高リスク**	12 (48.0%)	9 (42.9%)
	標準リスク	10 (40.0%)	10 (47.6%)
	欠測	3 (12.0%)	2 (9.5%)
1q21+		16 (64.0%)	13 (61.9%)
前治療数	中央値(範囲)	2 (1-3)	1 (1-3)
	1	10 (40.0%)	13 (61.9%)
	2	10 (40.0%)	4 (19.0%)
	≥3	5 (20.0%)	4 (19.0%)
移植歴(1回以上)		17 (68.0%)	13 (61.9%)
薬剤抵抗性	レナリドミド	4 (16.0%)	10 (47.6%)
	PI	5 (20.0%)	7 (33.3%)
	IMiDs及びPI	2 (8.0%)	5 (23.8%)

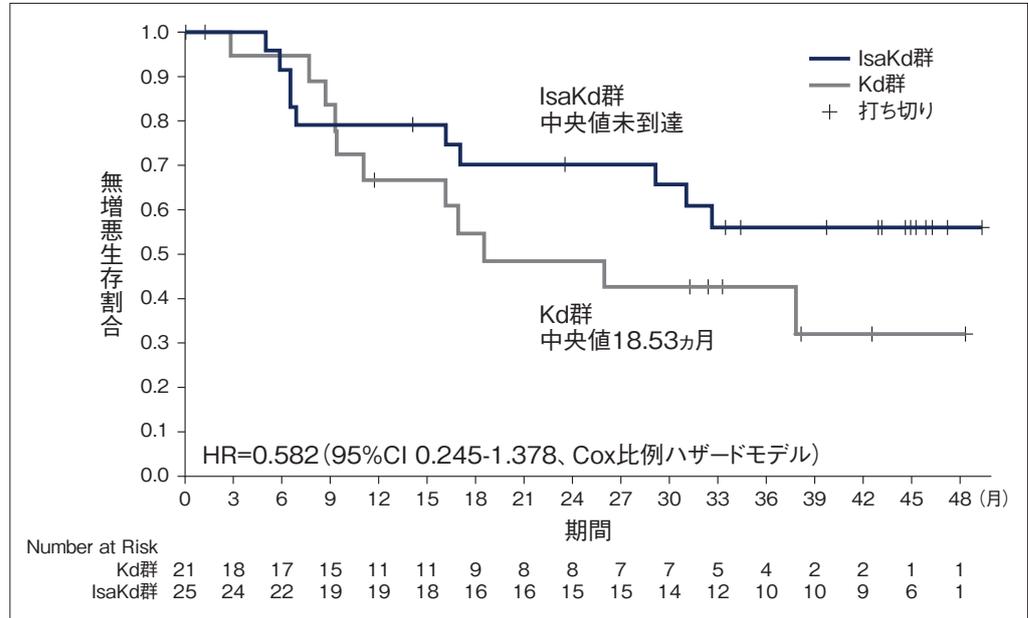
\*試験登録時

\*\*del(17p)、t(4;14)又はt(14;16)を有する。FISHによる検査でdel(17p)は50%、その他は30%カットオフ

国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
アジア地域  
サブグループ  
解析

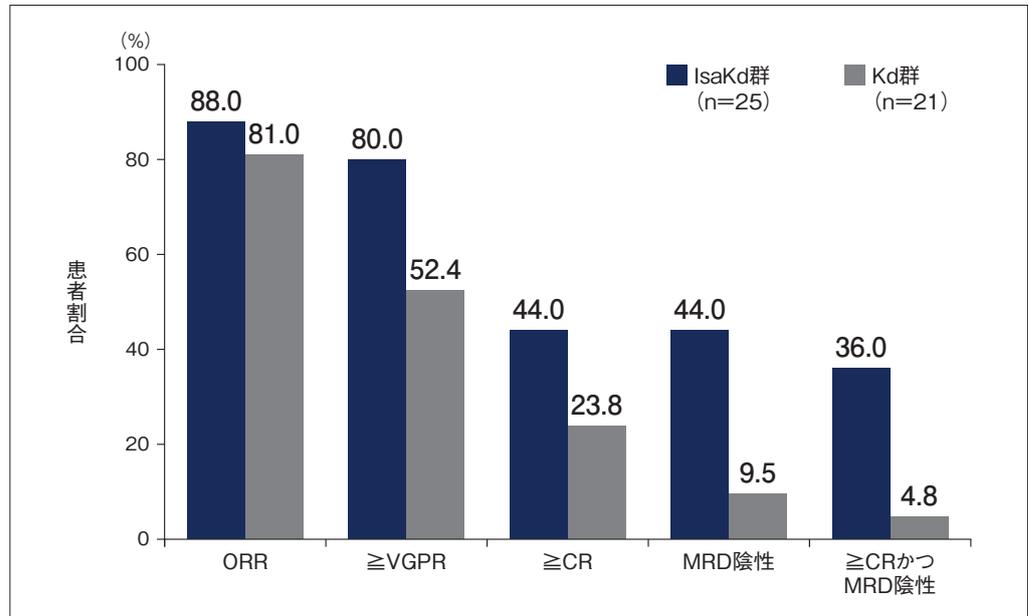
●無増悪生存期間(PFS)[アジア地域サブグループ解析]

PFSのアジア地域サブグループ解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



●全奏効率(ORR)、微小残存病変(MRD)[アジア地域サブグループ解析]

ORR及びMRD陰性(閾値 $10^{-5}$ )のアジア地域サブグループ解析を実施し、結果は以下のとおりであった。



国際共同  
第Ⅲ相試験  
(IKEMA試験)  
アジア地域  
サブグループ  
解析

## ●安全性データ[アジア地域サブグループ解析]

## &lt;特定の有害事象&gt;

	IsaKd群 (n=24)		Kd群 (n=20)	
	全Grade	Grade ≥3	全Grade	Grade ≥3
全有害事象	24 (100%)	23 (95.8%)	20 (100%)	14 (70.0%)
感染症及び寄生虫症*	22 (91.7%)	13 (54.2%)	20 (100%)	7 (35.0%)
上気道感染	11 (45.8%)	3 (12.5%)	4 (20.0%)	1 (5.0%)
上咽頭炎	10 (41.7%)	0	8 (40.0%)	0
肺炎	9 (37.5%)	7 (29.2%)	6 (30.0%)	3 (15.0%)
インフルエンザ	4 (16.7%)	1 (4.2%)	4 (20.0%)	0
Infusion reaction**	11 (45.8%)	0	1 (5.0%)	0
高血圧	8 (33.3%)	4 (16.7%)	4 (20.0%)	1 (5.0%)
不眠症	7 (29.2%)	0	5 (25.0%)	2 (10.0%)
呼吸困難	6 (25.0%)	2 (8.3%)	1 (5.0%)	0
B型肝炎	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0	0
心不全***	2 (8.3%)	0	2 (10.0%)	0
2次原発性悪性腫瘍 (固形皮膚癌以外)	0	0	3 (15.0%)	2 (10.0%)
2次原発性悪性腫瘍 (固形皮膚癌)	0	0	1 (5.0%)	0

\*プライマリー器官別大分類

\*\*IsaKd群で10例(41.7%)、Kd群で1例(5.0%)の基本語Infusion related reaction、IsaKd群で1例(4.2%)の基本語サイトカイン放出症候群を含む

\*\*\*MedDRA標準検索式(狭域検索)でグループ化

## &lt;臨床検査値に基づく血液学的異常&gt;

	IsaKd群 (n=24)		Kd群 (n=20)	
	全Grade	Grade ≥3	全Grade	Grade ≥3
貧血	24 (100%)	8 (33.3%)*	20 (100%)	4 (20.0%)*
血小板数減少	24 (100%)	7 (29.2%)	19 (95.0%)	7 (35.0%)
好中球数減少	15 (62.5%)	10 (41.7%)*	15 (75.0%)	1 (5.0%)*

\*全てGrade 3

## &lt;その他&gt;

	IsaKd群 (n=24)	Kd群 (n=20)
Grade 3以上の有害事象	23 (95.8%)	14 (70.0%)
重篤な有害事象	8 (33.3%)	2 (10.0%)
投与中止に至った有害事象	1 (4.2%)	2 (10.0%)
死亡に至った有害事象	0	1 (5.0%)

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)■ 5.国内第I/II相臨床試験(ISLANDs試験)<sup>19,20)</sup>

19)社内資料：国内第I/II相試験(TED14095)[承認時評価資料].  
20)Sunami K, et al. Cancer Sci. 2020; 111(12): 4526-4539.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

## ●試験概要

試験デザイン：国内、第I/II相、多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照試験

目的：再発又は難治性の多発性骨髄腫(MM)日本人患者を対象として、サークリサ(イサツキシマブ)単剤の忍容性及び安全性(第I相パート)、推奨用量による有効性(第II相パート)について検討する。

対象：多発性骨髄腫に対して免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む3以上の前治療数を有する、又は免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤の両剤に難治性の日本人患者

方法：第I相パートは、サークリサ単剤の安全性、薬物動態及び有効性を検討する用量漸増試験としてデザインされた。第II相パートは、単群試験としてデザインされ、第I相パートのコホート2で投与を受けた最後の患者の用量制限毒性(DLT)評価が完了し、第II相パートで使用する推奨用量の決定後に開始された。

## &lt;サークリサ：静脈内投与&gt;

## ・第I相パート

10mg/kg(コホート1)又は20mg/kg(コホート2)を28日間サイクルの1サイクル目はDay1、8、15及び22(QW)、2サイクル目以降はDay1及び15(Q2W)に投与した。

上記コホートのいずれかに患者を順次割り付け、標準的な3+3デザインを用いて2用量(10mg/kg又は20mg/kg)を逐次的に評価した。用量漸増は、サイクル1で認められたDLTにより決定した。

## ・第II相パート

第I相パートで決定した推奨用量(20mg/kg)で検討した。

## &lt;投与期間&gt;

疾患進行(PD)、許容できない有害事象の発現、又はその他の理由による中止まで継続した。

## &lt;観察期間&gt;

観察期間は、投与前期間、投与期間及び投与後期間の3つに分けられた。投与後期間の来院は治験薬の最終投与後60日に実施した。生存状態は約3ヵ月ごとに確認し、死亡まで追跡することとした。

## 【サークリサの用法及び用量】

<ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与>  
通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

<デキサメタゾン併用投与又は単独投与>

通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回20mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)



主要評価項目：安全性(第I相パート)

全奏効率(ORR) (第II相パート)

副次評価項目：全奏効率、最良総合効果、クリニカルベネフィット率(CBR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、奏効期間(DOR)、奏効までの期間、follow-up期間、M蛋白の最大変化率、サークリサ(Isa)の免疫原性を含む安全性(全ての有害事象の重症度、頻度及び発現割合)、推奨用量でのIsaの薬物動態(PK)、CD38標的分子発現量

探索的評価項目：完全奏効(CR)達成患者での微小残存病変(MRD)と臨床転帰の相関、可溶性CD38、PK及び臨床反応パラメータとの関係、MMの分子サブタイプ(細胞遺伝学的/蛍光in situハイブリダイゼーション法により規定)と臨床反応パラメータとの関係、免疫遺伝学的決定因子及び表現型と臨床反応パラメータとの関係

解析計画：＜安全性＞

データの解析は、DLT評価を除き、全ての投与集団/安全性解析対象集団で行うことを計画した。第I相パートでは、DLT評価可能集団を用いてDLTを用量別に要約することを計画した。文書による同意取得から治験薬の最終投与後少なくとも30日までの期間、NCI-CTCAE version 4.03を用いて有害事象を評価することを計画した。有害事象は、最新版のMedDRAを用いて器官別大分類/基本語にコード化された。有害事象は主に治験薬投与下の有害事象に着目して評価されることを計画した。治験薬投与前及び投与後に発現した有害事象については別途記述し、死亡については一覧表に示すこととした。投与期間中、同じ臨床検査項目に複数のデータが存在する場合は、当該患者の最も高い(最も悪い)Gradeを使用することとした。

血液学的毒性及び血液生化学的毒性については、臨床検査パラメータから評価することを計画した。各検査結果は、NCI-CTCAE version 4.03を用いてGradeに分類することとした。ベースラインに臨床検査値異常を有する患者数をGrade別に示すこととした。

投与期間中の臨床検査値については、Gradeごとに患者の頻度に要約することを計画した。バイタルサインについては、各来院時又は最終投与来院時の全ての変数の記述統計量を算出することを計画した。

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)

## ＜有効性＞

ORRは、1回目のカットオフデータとして第I相及び第II相パートで少なくとも1回の推奨用量(20mg/kg QW/Q2W)が投与された全ての患者を対象に実施することとした。独立効果判定委員会によって評価されたORRを要約し、Clopper-Pearson法を用いてORRの両側95%信頼区間(CI)を算出することを計画した。真のORRが10%未満であるとする帰無仮説に対して、有意水準0.025で片側の正確二項検定を実施することとした。ORR及び最良総合効果は、第I相及び第II相で要約することを計画した。

最小奏効(MR)以上のCBRは、第I相及び第II相パートで少なくとも1回の推奨用量が投与された全ての患者を対象に、ORRと同様の方法を用いて解析することを計画した。第I相及び第II相について、CBR、DOR及び奏効が最初に確認されるまでの期間(PR以上の奏効を達成した患者)、並びにfollow-up期間を記述統計量を用いて要約することとした。第II相では、Kaplan-Meier法を用いてPFS及びOSを解析することを計画した。3ヵ月ごとの生存率のKaplan-Meier推定による25、50及び75パーセンタイル及び95%CIを算出し、Kaplan-Meier曲線をプロットすることとした。また、最良総合効果及び治療期間のスーマープロットを示すこととした。

CD38標的分子発現量は、第I相及び第II相パートの全ての投与集団でレスポonder/ノンレスポonderを対象に、記述統計量を用いて要約することを計画した。レスポonderは、独立効果判定委員会の評価でPR以上の奏効を達成した患者と定義した。ORRはCD38標的分子発現量の閾値別(150,000/cell未満、150,000/cell以上)に表に示すこととした。

最良総合効果は事前に規定されたサブグループ(年齢(70歳未満 vs 70歳以上)、前治療数( $\leq 6$  vs  $> 6$ )、性別、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス(ECOG PS 0又は1 vs 2)、ISS病期分類(I vs II vs III)、細胞遺伝学的高リスク[del(17p)、t(4;14)又はt(14;16)]の有無別、腎機能(eGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 vs 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)、形質細胞腫の有無別)においてサブグループ解析を行うことを計画した。

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)

## ●患者背景(ITT集団)

項目			第I相パート		第II相パート
			10mg/kg群 (n=3)	20mg/kg群 (n=5)	20mg/kg群 (n=28)
年齢(歳)	中央値(範囲)		69.0(59-74)	76.0(69-80)	71.5(48-82)
	<65		1(33.3%)	0	6(21.4%)
	65~74		2(66.7%)	2(40.0%)	13(46.4%)
	≥75		0	3(60.0%)	9(32.1%)
性別	男性		1(33.3%)	1(20.0%)	18(64.3%)
	女性		2(66.7%)	4(80.0%)	10(35.7%)
ECOG PS	0		2(66.7%)	2(40.0%)	15(53.6%)
	1		1(33.3%)	2(40.0%)	9(32.1%)
	2		0	1(20.0%)	4(14.3%)
R-ISS病期分類*	I		1(33.3%)	1(20.0%)	14(50.0%)
	II		1(33.3%)	2(40.0%)	9(32.1%)
	III		1(33.3%)	2(40.0%)	5(17.9%)
細胞遺伝学的リスク*	17p欠損	あり	2(66.7%)	1(20.0%)	5(17.9%)
		なし	1(33.3%)	4(80.0%)	22(78.6%)
		不明/欠測	0	0	1(3.6%)
	t(4;14)転座	あり	1(33.3%)	1(20.0%)	5(17.9%)
		なし	2(66.7%)	4(80.0%)	20(71.4%)
		不明/欠測	0	0	3(10.7%)
t(14;16)転座	あり	0	0	1(3.6%)	
	なし	3(100%)	5(100%)	24(85.7%)	
	不明/欠測	0	0	3(10.7%)	
β <sub>2</sub> ミクログロブリン* (mg/L)	<3.5		1(33.3%)	1(20.0%)	16(57.1%)
	≥3.5~<5.5		1(33.3%)	2(40.0%)	7(25.0%)
	≥5.5		1(33.3%)	2(40.0%)	5(17.9%)
アルブミン* (g/L)	<35		1(33.3%)	2(40.0%)	11(39.3%)
	≥35		2(66.7%)	3(60.0%)	17(60.7%)
M蛋白の測定可能病変*	血清M蛋白のみ		3(100%)	3(60.0%)	21(75.0%)
	尿中M蛋白のみ		0	1(20.0%)	3(10.7%)
	血清及び尿中M蛋白		0	1(20.0%)	4(14.3%)
骨髄形質細胞の割合* (%)	中央値(範囲)		6.2(0-45.8)	15.8(6.6-81.8)	14.5(0.4-84.6)
	0		1(33.3%)	0	0
	≥0~<5		0	0	7(25.0%)
	≥5~<20		1(33.3%)	3(60.0%)	9(32.1%)
	≥20~<50		1(33.3%)	0	10(35.7%)
	≥50		0	2(40.0%)	2(7.1%)
骨病変*	あり		2(66.7%)	5(100%)	15(53.6%)
	なし		1(33.3%)	0	13(46.4%)
形質細胞腫*	あり		1(33.3%)	1(20.0%)	5(17.9%)
	なし		2(66.7%)	4(80.0%)	23(82.1%)
前治療数	中央値(範囲)		5.0(4-12)	4.0(3-6)	5.0(2-11)
薬剤抵抗性	IMiDs		3(100%)	5(100%)	25(89.3%)
	PI		2(66.7%)	4(80.0%)	25(89.3%)
	IMiDs及びPI		2(66.7%)	4(80.0%)	22(78.6%)

\*試験登録時

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)

## ●投与状況、投与時間及び相対用量強度

投与期間中央値、サークリサの投与時間中央値及び相対用量強度中央値は以下のとおりであった。

		第I相パート		第II相パート
		10mg/kg群	20mg/kg群	20mg/kg群
投与期間中央値 (範囲)	週	90.4(6-96)	57.9(2-82)	22.0(4-50)
	サイクル	22.0(2-24)	15.0(1-21)	6.0(1-13)
投与継続中の例数		2	3	9
サークリサ投与 時間中央値	初回	2.6時間	3.8時間	4.3時間
	2回目以降	2.1時間	3.9時間	3.9時間
追跡期間中央値(範囲)		84.57週(4.1-90.1)	52.00週(5.0-76.1)	19.21週(3.6-44.6)
相対用量強度 中央値(範囲)	1サイクル目	100%(73.7-100.0)	99.75%(76.3-103.6)	100%(66.8-106.4)
	2サイクル目以降	97.83%(96.3-100.0)	99.27%(98.0-99.9)	100%(68.0-108.5)

※単剤療法の10mg/kgは国内承認外用量だが、参考として投与状況と安全性データを記載した。

## ●安全性データ[第I相パートの主要評価項目、第II相パートの副次評価項目]

## &lt;有害事象&gt;

	第I相パート(2例以上)		第II相パート(10%以上)
	10mg/kg群(n=3)	20mg/kg群(n=5)	20mg/kg群(n=28)
例数(%)	3例(100%)	4例(80.0%)	25例(89.3%)
主な事象	Infusion reaction及び上咽頭炎が各2例	嘔吐2例	Infusion reaction12例、上咽頭炎及び発熱が各6例、背部痛4例、肺炎、白内障、鼻漏、下痢及び末梢性浮腫が各3例

## &lt;重篤な有害事象&gt;

	第I相パート		第II相パート
	10mg/kg群(n=3)	20mg/kg群(n=5)	20mg/kg群(n=28)
例数(%)	1例(33.3%)	1例(20.0%)	7例(25.0%)
事象	肺炎及び深部静脈血栓症が各1例	両麻痺、神経因性膀胱及び疾患進行が各1例	肺炎2例、椎間板炎、肺感染、播種性血管内凝固、痙攣発作、血栓性脳梗塞、イレウス、滑液嚢腫及び非心臓性胸痛が各1例

## &lt;投与中止に至った有害事象&gt;

	第I相パート		第II相パート
	10mg/kg群(n=3)	20mg/kg群(n=5)	20mg/kg群(n=28)
例数(%)	0例	1例(20.0%)	2例(7.1%)
事象	—	両麻痺及び神経因性膀胱が各1例	椎間板炎、播種性血管内凝固、血栓性脳梗塞及び肺炎が各1例

## &lt;死亡に至った有害事象&gt;

	第I相パート		第II相パート
	10mg/kg群(n=3)	20mg/kg群(n=5)	20mg/kg群(n=28)
例数(%)	0例	1例(20.0%)	0例
事象	—	疾患進行1例	—

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)

<臨床検査値に基づく血液学的異常>

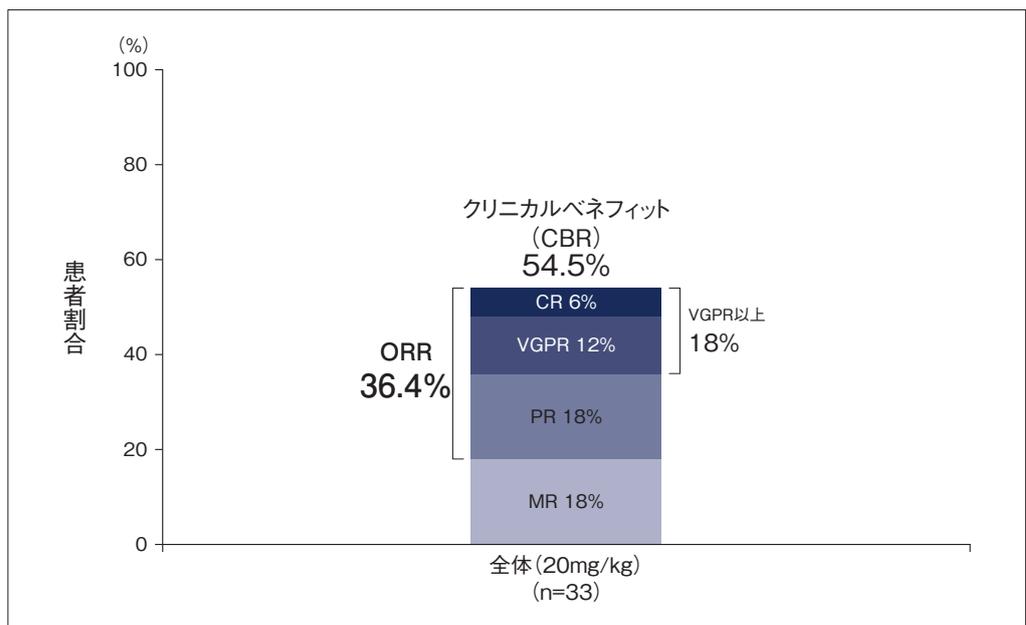
	第I相パート				第II相パート	
	10mg/kg群 (n=3)		20mg/kg群 (n=5)		20mg/kg群 (n=28)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
貧血	3(100%)	0	5(100%)	2(40.0%)	27(96.4%)	6(21.4%)
白血球数減少	3(100%)	2(66.7%)	4(80.0%)	2(40.0%)	21(75.0%)	5(17.9%)
血小板数減少	3(100%)	0	2(40.0%)	0	18(64.3%)	2(7.1%)
リンパ球数減少	3(100%)	3(100%)	3(60.0%)	2(40.0%)	23(82.1%)	15(53.6%)
好中球数減少	3(100%)	1(33.3%)	5(100%)	2(40.0%)	16(57.1%)	4(14.3%)

※単剤療法の10mg/kgは国内承認外用量のため、有効性データを記載していない。

●全奏効率(ORR)[第II相パートの主要評価項目]

ORRは第I相パート3/5例、第II相パート32%(9/28例)、全体で36.4%(12/33例) (p<0.0001、正確二項検定)であった。

また、CR達成例2例のMRD(閾値 $10^{-5}$ )は、第I相パート1例が陰性、第II相パート1例が陽性であった。

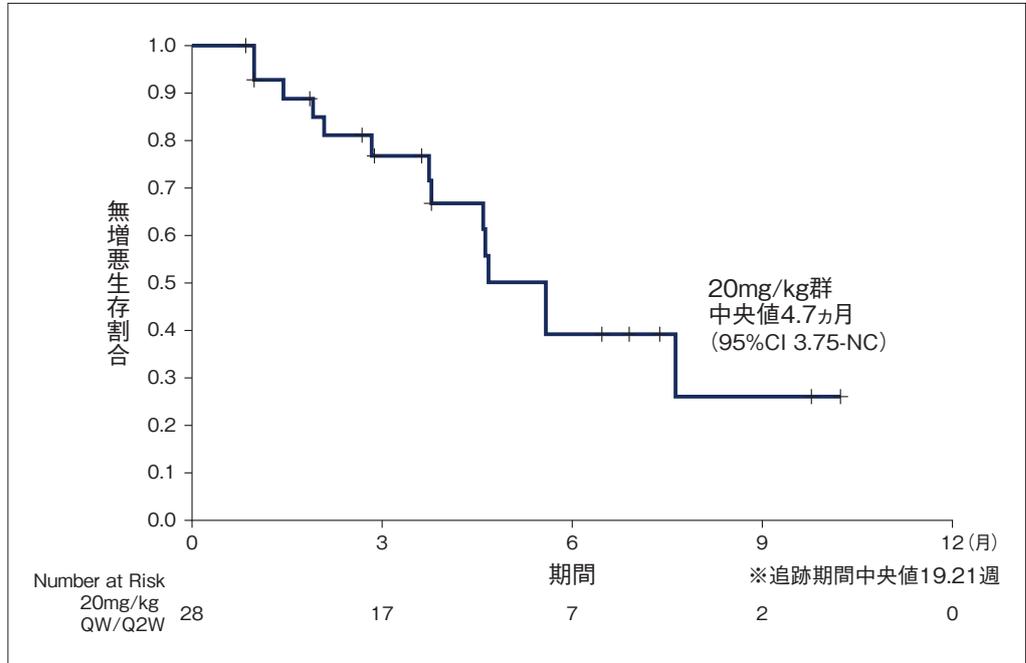


	第I相パート	第II相パート	全体
	20mg/kg群 (n=5)	20mg/kg群 (n=28)	20mg/kg群 (n=33)
ORR	3	9(32%)	12(36.4%)
CR	1	1(4%)	2(6%)
VGPR	1	3(11%)	4(12%)
PR	1	5(18%)	6(18%)
MR	0	6(21%)	6(18%)
病勢安定(SD)	0	7(25%)	7(21%)
PD	1	3(11%)	4(12%)
未確定PD(UNCPD)	0	2(7%)	2(6%)
未評価(NE)	1	1(4%)	2(6%)
CBR(≥MR)	3	15(54%)	18(54.5%)

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)

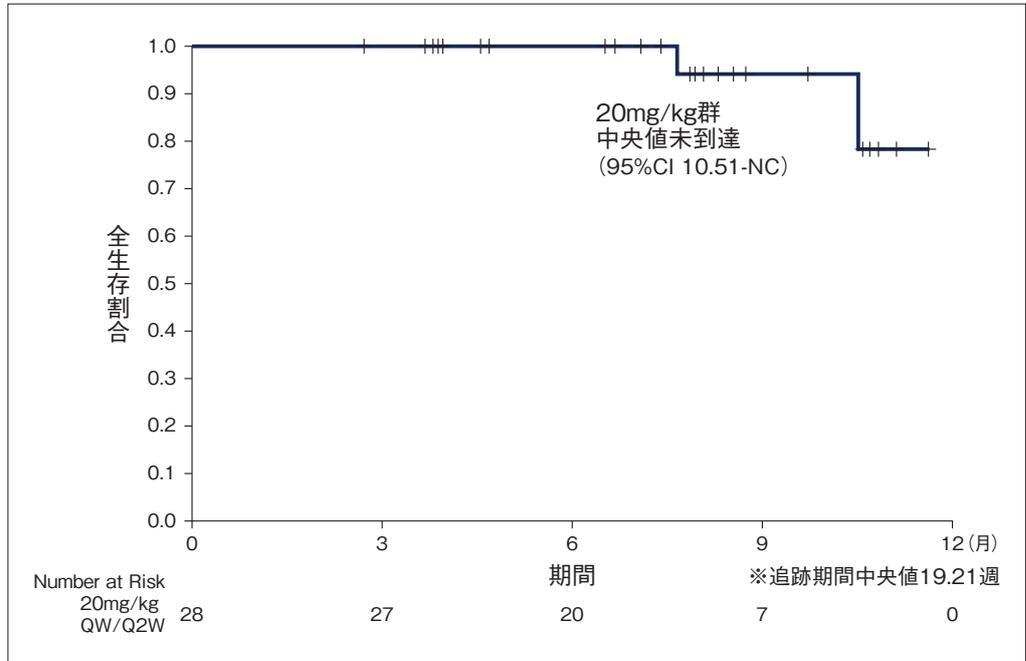
●無増悪生存期間(PFS)[副次評価項目]

第II相パートのPFS中央値は4.7ヵ月(95%CI: 3.75-算出不能)であった。



●全生存期間(OS)[副次評価項目]

第II相パートのOS中央値は未到達(95%CI: 10.51-算出不能)であった。



NC, 算出不能

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)

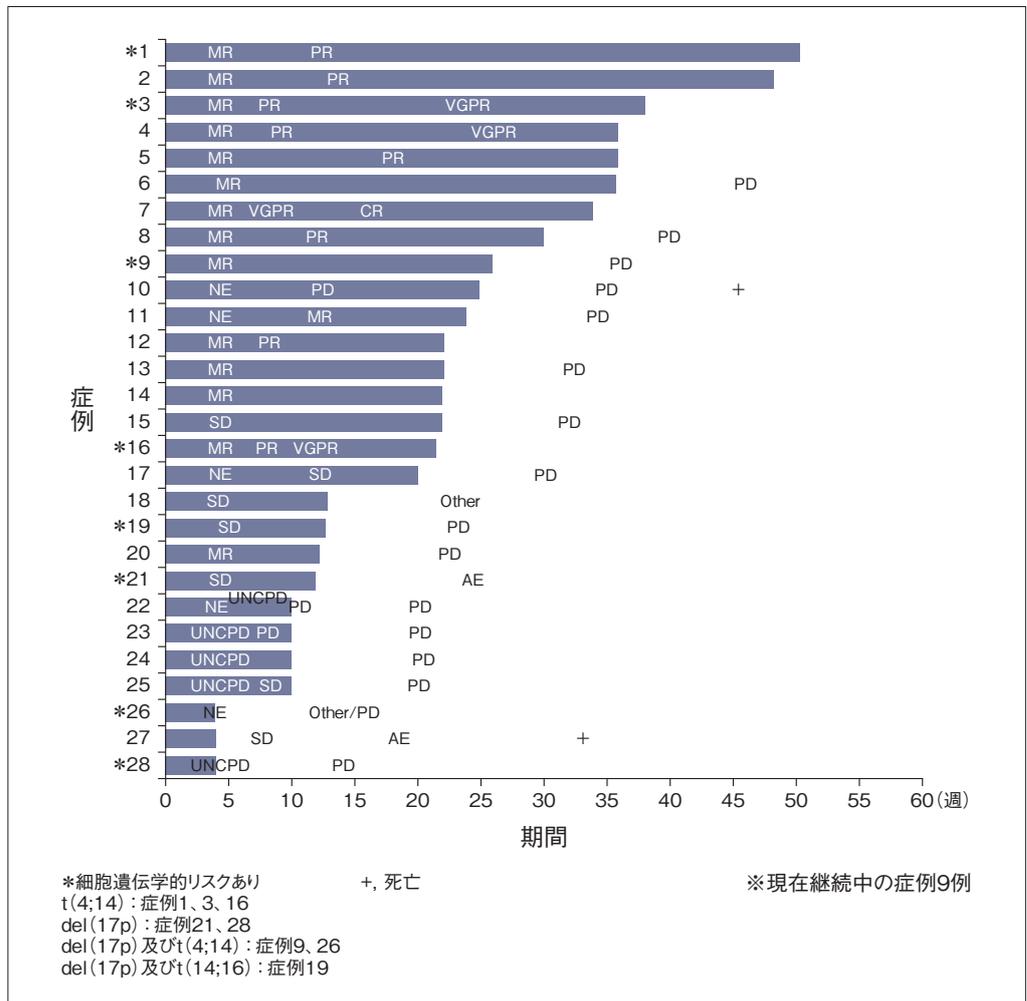
●CD38標的分子発現量と全奏効率(ORR)[副次評価項目]

CD38標的分子発現量によるORRは<150,000/cell群40.9% (9/22例)、≥150,000/cell群3/8例であった。

	CD38標的分子発現量 (/cell)		
	<150,000 (n=22)	≥150,000 (n=8)	欠測 (n=3)
ORR	9 (40.9%)	3	0
sCR	0	0	0
CR	1 (4.5%)	2	0
VGPR	3 (13.6%)	1	0
PR	5 (22.7%)	0	0
MR	4 (18.2%)	1	1
病勢安定 (SD)	6 (27.3%)	0	1
PD	1 (4.5%)	2	1
未確定PD (UNCPD)	1 (4.5%)	1	0
未評価 (NE)	1 (4.5%)	1	0
CBR (≥MR)	13 (59.1%)	4	1

●最良総合効果[副次評価項目]

第II相パートにおける最良総合効果及び治療期間のスマープロットは以下のとおりであった。



## 国内第I/II相試験 (ISLANDs試験) フォローアップ 解析

### ■ 国内第I/II相試験(ISLANDs試験)<sup>21)</sup> フォローアップ解析

21) Sunami K, et al. Hematol Oncol. 2023; 41(3): 442-452.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

※試験概要は86～88ページを参照

#### ● 投与状況、投与時間及び相対用量強度

投与期間中央値、累積投与量中央値、サークリサの投与時間中央値及び相対用量強度中央値は以下のとおりであった。

		第I相パート		第II相パート
		10mg/kg (n=3)	20mg/kg (n=5)	20mg/kg (n=28)
投与期間中央値 (範囲)	週	98.4(6.0-112.0)	127.0(2.0-131.0)	23.1(4.0-109.0)
	サイクル	24.0(2.0-28.0)	32.0(1.0-33.0)	6.0(1.0-27.0)
累積投与量中央値(範囲)		489.5mg/kg (50.0-570.0)	1299.1mg/kg (40.0-1339.5)	269.7mg/kg (77.8-1100.5)
サークリサの投 与時間中央値	1サイクル目	2.6時間	3.8時間	4.2時間
	2サイクル目以降	2.1時間	3.4時間	3.8時間
相対用量強度 中央値(範囲)	1サイクル目	100%(73.7-100.0)	99.8%(76.3-103.6)	100%(66.8-106.4)
	2サイクル目以降	98.2%(96.7-100.0)	99.1%(98.6-100.0)	100%(68.0-108.5)

※単剤療法の10mg/kgは国内承認外用量だが、参考として投与状況と安全性データを記載した。

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)  
フォローアップ  
解析

●安全性データ[第I相パートの主要評価項目、第II相パートの副次評価項目]

<有害事象>

いずれかの相で3例以上発現した有害事象を以下に示す。

	第I相パート		第II相パート
	10mg/kg (n=3)	20mg/kg (n=5)	20mg/kg (n=28)
全有害事象	3(100.0%)	4(80.0%)	25(89.3%)
上咽頭炎	2(66.7%)	1(20.0%)	6(21.4%)
嘔吐	1(33.3%)	2(40.0%)	<b>2(7.1%)*</b>
肺炎	1(33.3%)	1(20.0%)	3(10.7%)
鼻漏	1(33.3%)	1(20.0%)	3(10.7%)
白内障	1(33.3%)	0	<b>4(14.3%)*</b>
下痢	1(33.3%)	0	<b>4(14.3%)*</b>
背部痛	1(33.3%)	0	4(14.3%)
発熱	0	0	6(21.4%)
末梢性浮腫	0	0	3(10.7%)
インフルエンザ	0	0	<b>3(10.7%)*</b>
悪心	0	1(20.0%)	<b>3(10.7%)*</b>

<その他>

	第I相パート		第II相パート
	10mg/kg (n=3)	20mg/kg (n=5)	20mg/kg (n=28)
薬剤関連有害事象	2(66.7%)	1(20.0%)	18(64.3%)
重篤な有害事象	1(33.3%)	<b>2(40.0%)</b>	<b>10(35.7%)</b>
薬剤関連の重篤な有害事象	1(33.3%)	0	2(7.1%)
死亡に至った有害事象	0	<b>2(40.0%)*</b>	0
投与中止に至った有害事象	0	<b>2(40.0%)</b>	2(7.1%)
少なくとも1回の用量制限毒性	0	0	—
少なくとも1回のinfusion reaction	2(66.7%)	1(20.0%)	12(42.9%)

太字：最初の解析後に起こったイベント

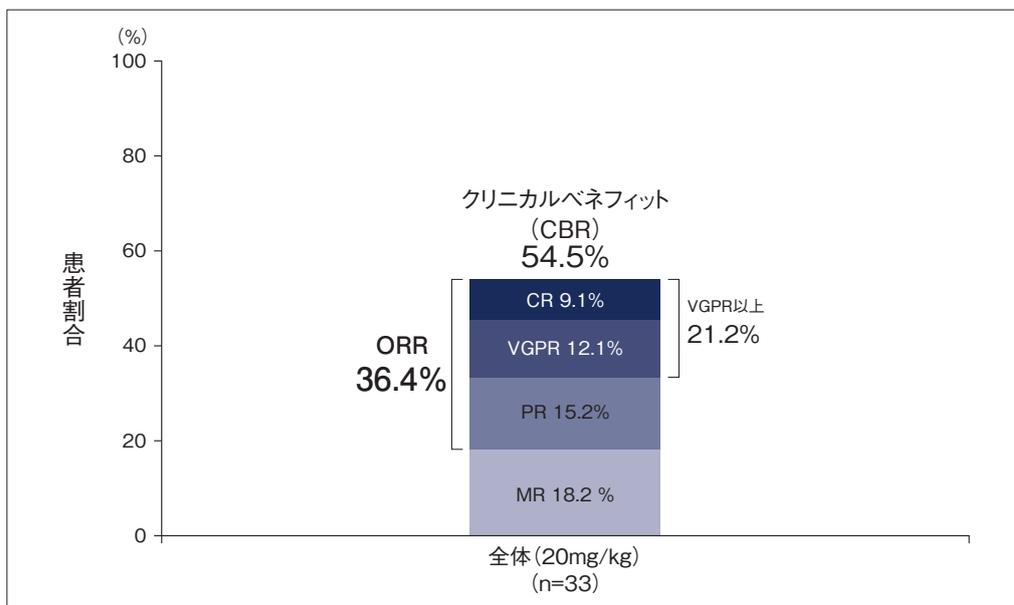
\*同一患者における新たな有害事象

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)  
フォローアップ  
解析

※単剤療法の10mg/kgは国内承認外用量のため、有効性データを記載していない。

●全奏効率(ORR)[第II相パートの主要評価項目]

ORRは第I相パート3/5例、第II相パート32.1%(9/28例)、全体で36.4%(12/33例)であった。



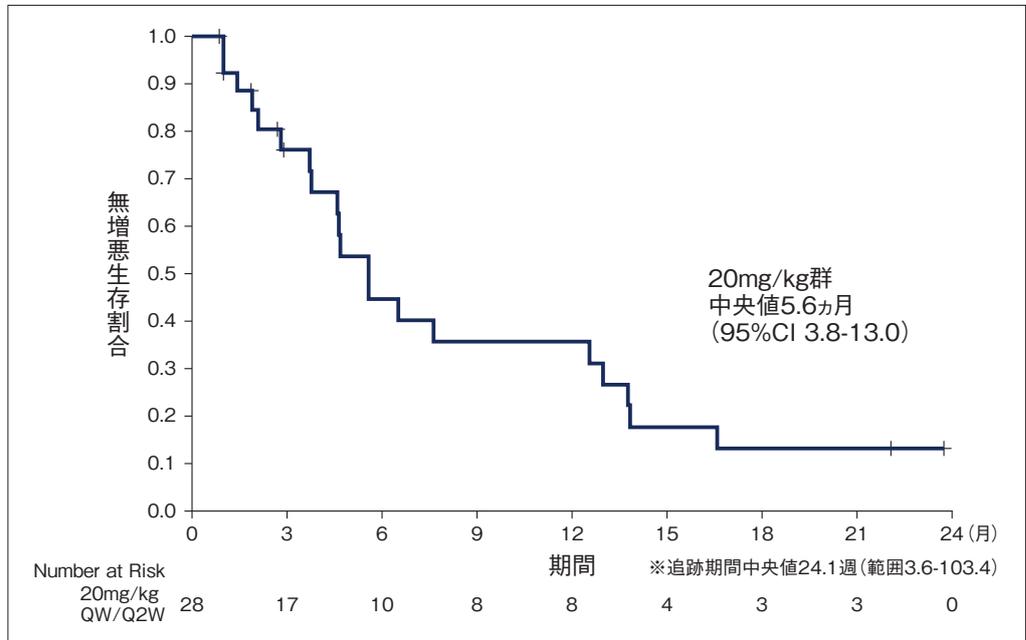
	第I相パート	第II相パート	全体*
	20mg/kg群 (n=5)	20mg/kg群 (n=28)	20mg/kg群 (n=33)
ORR (≥PR)	3	9 (32.1%)	12 (36.4%)
CR	1	2 (7.1%)	3 (9.1%)
VGPR	1	3 (10.7%)	4 (12.1%)
PR	1	4 (14.3%)	5 (15.2%)
MR	0	6 (21.4%)	6 (18.2%)
病勢安定 (SD)	0	7 (25.0%)	7 (21.2%)
PD	1	3 (10.7%)	4 (12.1%)
未確定PD (UNCPD)	0	2 (7.1%)	2 (6.1%)
未評価 (NE)	1	1 (3.6%)	2 (6.1%)
CBR (≥MR)	3	15 (53.6%)	18 (54.5%)

\*: ORRが10%未満であるとする帰無仮説が棄却された。(p<0.0001、正確二項検定、片側有意水準0.025)

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)  
フォローアップ  
解析

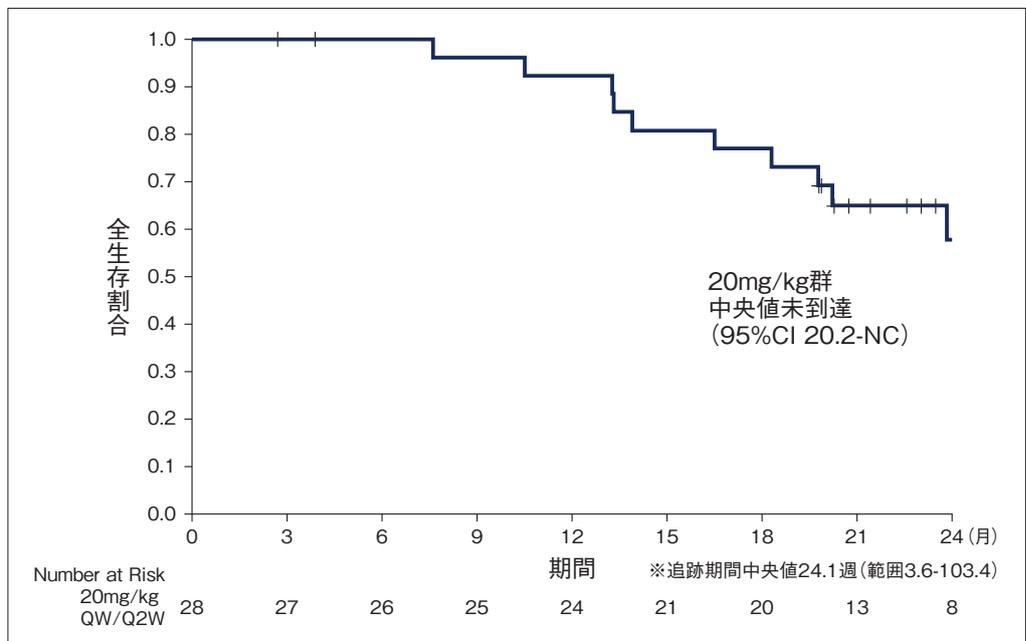
●無増悪生存期間(PFS)[第II相パートの副次評価項目]

第II相パートのPFS中央値は5.6ヵ月(95%CI 3.8-13.0)であった。



●全生存期間(OS)[第II相パートの副次評価項目]

第II相パートのOS中央値は未到達(95%CI 20.2-算出不能)であった。

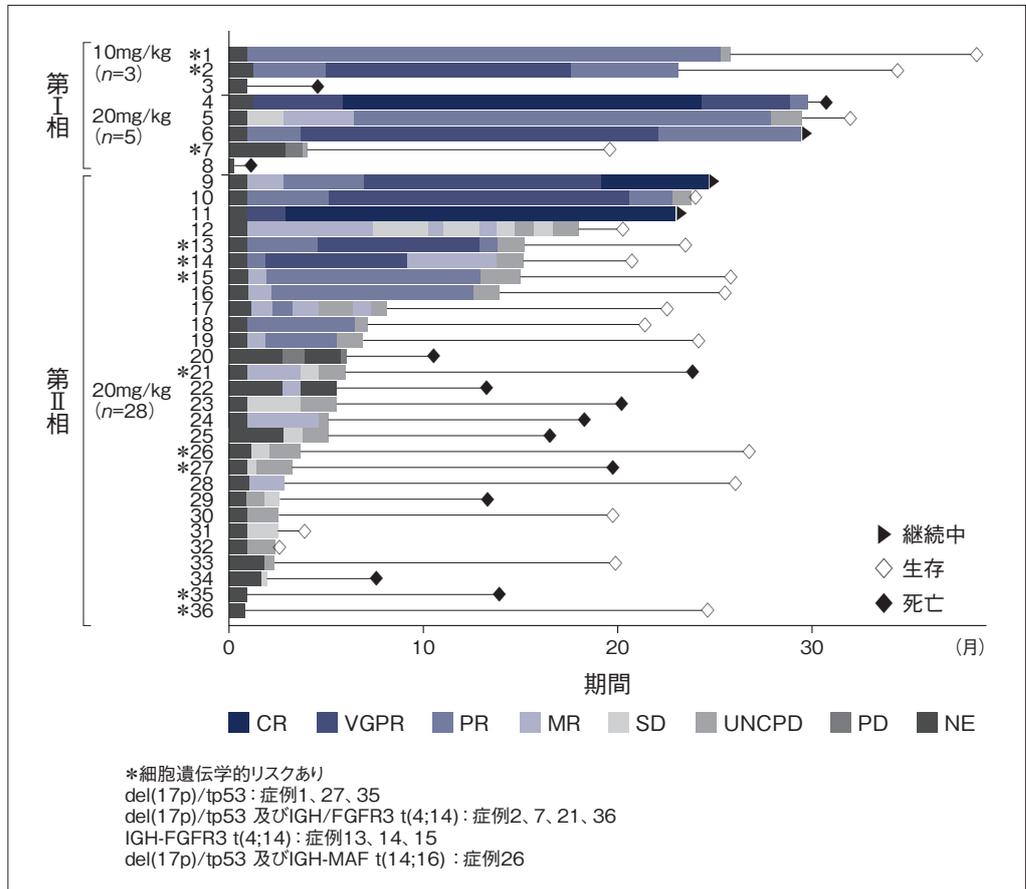


NC, 算出不能

国内第I/II相試験  
(ISLANDs試験)  
フォローアップ  
解析

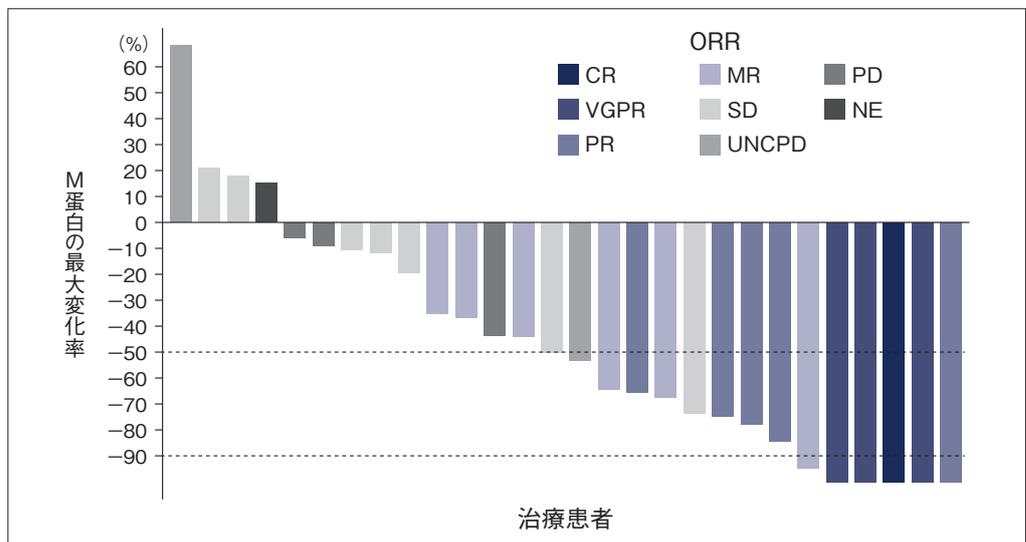
●最良総合効果[副次評価項目]

最良総合効果及び治療期間のスマイープロットは以下のとおりであった。



●M蛋白の最大変化率[副次評価項目]

第II相パートの個々の患者におけるM蛋白の最大変化率のウォーターフォールプロットは以下のとおりであった。



海外第I/II相試験  
【第I相パート】■ 6. 海外第I/II相臨床試験(TED10893試験)[第I相パート]  
(海外データ)<sup>22)</sup>

22) 社内資料：海外第I/II相試験(TED10893) [承認時評価資料].

## ● 試験概要

試験デザイン：海外、第I/II相、多施設共同、非ランダム化、非盲検、用量漸増試験

目的：CD38陽性造血器腫瘍患者を対象として、用量制限毒性(DLT)に基づいてサークリサ(イサツキシマブ)の最大耐量及び最大投与量を決定する。

対象：標準治療実施中もしくは終了後に進行が認められた、又は標準治療が存在しないCD38陽性造血器腫瘍患者

方法：＜サークリサ：静脈内投与＞

2つの用量漸増法(Accelerated dose-escalation及びBasic dose-escalation)を用いた。用量漸増(DE)の決定は、14日間サイクルの2サイクル目までに認められた毒性に基づき、治験委員会により行うこととした。

Accelerated dose-escalationコホート	Basic dose-escalationコホート
コホート1：0.0001mg/kg 2週に1回(Q2W)	コホート6：0.3mg/kg 2週に1回(Q2W)
コホート2：0.001mg/kg 2週に1回(Q2W)	コホート7：1mg/kg 2週に1回(Q2W)
コホート3：0.01mg/kg 2週に1回(Q2W)	コホート8：3mg/kg 2週に1回(Q2W)
コホート4：0.03mg/kg 2週に1回(Q2W)	コホート9：5mg/kg 2週に1回(Q2W)
コホート5：0.1mg/kg 2週に1回(Q2W)	コホート10：10mg/kg 2週に1回(Q2W)
	コホート11：10mg/kg 週に1回(QW)
	コホート12：20mg/kg 2週に1回(Q2W)

DEフェーズ後、多発性骨髄腫(MM)に限定した2つの拡大コホートとして、標準リスクと高リスク(HR)コホート[拡大コホート1(EC1)]並びにHRコホート[拡大コホート2(EC2)]が計画された。拡大コホートは、10mg/kg Q2Wで投与することとした。また、治験委員会は、拡大コホート1から得られたデータの予備的解析後、コホート13(20mg/kg QW)の探索を追加した。

## ＜投与期間＞

許容できない毒性、疾患進行(PD)、死亡、同意撤回、治験責任(分担)医師による治験中止決定、又は治験薬投与が可能な期間まで継続した。

## ＜観察期間＞

最長2週間のスクリーニング期間、治験薬投与期間とその後2週間の観察期間、クリニカルベネフィットが認められた場合は追加のサイクル又は観察期間、そして、少なくとも30日間の投与後follow-up期間、未回復の治験薬投与下の有害事象(TEAE)が認められた場合もしくは他の抗癌剤治療を開始した場合は、30日超の投与後follow-up期間にわたって観察された。

## 【サークリサの効能又は効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

## 【サークリサの用法及び用量】

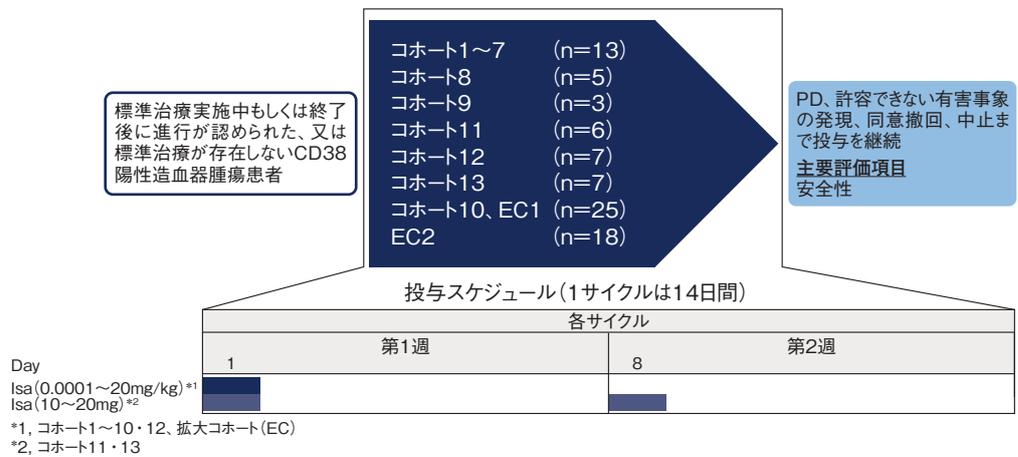
〈ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回20mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

海外第I/II相試験  
[第I相パート]



主要評価項目：安全性

副次評価項目：最良総合効果、全奏効率 (ORR)、クリニカルベネフィット率、奏効期間 (DOR)、奏効までの期間 (TTR)、follow-up期間、M蛋白の最大変化率、薬物動態、免疫原性

解析計画：＜安全性＞

DLTを発現した患者はDLT評価可能集団とした。治験薬投与下のTEAEは全体及び用量別の発現割合を表に示すこととした。MedDRA version 19.1を用いて器官別大分類別及び基本語別のTEAE発現患者数(%)を、NCI-CTCAE Grade (全Grade及びGrade 3以上)ごとに要約することを計画した。また、治験薬との因果関係が否定できないTEAE、重篤なTEAE、並びに投与前後の期間に発現した有害事象及び重篤な有害事象についても、同様の表に示すこととした。投与期間中、同じ臨床検査項目に複数のデータが存在する患者は、その患者の最大(最も悪い)Gradeを使用した。

＜有効性＞

治験薬が投与されたMM患者集団を対象に、最良総合効果、ORR、クリニカルベネフィット率、DOR、TTR及びfollow-up期間について、確定された最良効果及び未確定の最良効果を、全体及び用量別で記述統計量を用いて要約することとした。最良総合効果、ORR及びクリニカルベネフィット率は、ベースライン測定可能なM蛋白及びCD38標的分子占有率別で、また、ORRはCD38標的分子発現量の閾値別に要約することとした。

海外第I/II相試験  
[第I相パート]

●患者背景(MM患者)

項目		≤1mg/kg Q2W (n=13)	3mg/kg Q2W (n=5)	5mg/kg Q2W (n=3)	10mg/kg Q2W- DE+EC1 (n=25)	10mg/kg Q2W-HR (n=18)	10mg/kg QW (n=6)	20mg/kg Q2W (n=7)	20mg/kg QW (n=7)	全体 (n=84)
年齢(歳)	中央値 (範囲)	62.0 (41-77)	65.0 (60-74)	64.0 (58-64)	65.0 (44-75)	60.5 (41-81)	65.0 (40-76)	68.0 (49-74)	63.0 (49-72)	64.0 (40-81)
	<65	7(53.8%)	2(40.0%)	3(100%)	10(40.0%)	12(66.7%)	3(50.0%)	3(42.9%)	6(85.7%)	46(54.8%)
	65~74	4(30.8%)	3(60.0%)	0	14(56.0%)	3(16.7%)	2(33.3%)	4(57.1%)	1(14.3%)	31(36.9%)
	≥75	2(15.4%)	0	0	1(4.0%)	3(16.7%)	1(16.7%)	0	0	7(8.3%)
性別	男性	8(61.5%)	2(40.0%)	2(66.7%)	15(60.0%)	9(50.0%)	4(66.7%)	5(71.4%)	4(57.1%)	49(58.3%)
	女性	5(38.5%)	3(60.0%)	1(33.3%)	10(40.0%)	9(50.0%)	2(33.3%)	2(28.6%)	3(42.9%)	35(41.7%)
人種	白人	12(92.3%)	4(80.0%)	3(100%)	19(76.0%)	13(72.2%)	4(66.7%)	6(85.7%)	7(100%)	68(81.0%)
	黒人又は アフリカ系 アメリカ人	0	0	0	0	1(5.6%)	0	0	0	1(1.2%)
	アジア人	0	0	0	0	2(11.1%)	0	0	0	2(2.4%)
	その他	1(7.7%)	1(20.0%)	0	6(24.0%)	2(11.1%)	2(33.3%)	1(14.3%)	0	13(15.5%)
ECOG PS	0	0	0	1(33.3%)	5(20.0%)	2(11.1%)	1(16.7%)	1(14.3%)	1(14.3%)	11(13.1%)
	1	10(76.9%)	4(80.0%)	1(33.3%)	15(60.0%)	14(77.8%)	3(50.0%)	6(85.7%)	5(71.4%)	58(69.0%)
	2	3(23.1%)	1(20.0%)	1(33.3%)	5(20.0%)	2(11.1%)	2(33.3%)	0	1(14.3%)	15(17.9%)
ISS病期 分類*	I	5(38.5%)	2(40.0%)	2(66.7%)	6(24.0%)	8(44.4%)	1(16.7%)	3(42.9%)	2(28.6%)	29(34.5%)
	II	4(30.8%)	2(40.0%)	1(33.3%)	13(52.0%)	5(27.8%)	1(16.7%)	1(14.3%)	3(42.9%)	30(35.7%)
	III	3(23.1%)	1(20.0%)	0	6(24.0%)	4(22.2%)	4(66.7%)	3(42.9%)	2(28.6%)	23(27.4%)
	不明	1(7.7%)	0	0	0	1(5.6%)	0	0	0	2(2.4%)
細胞遺伝 学的 リスク	17p欠損 t(4;14)	1(7.7%)	0	0	4(16.0%)	8(44.4%)	2(33.3%)	2(28.6%)	1(14.3%)	18(21.4%)
	0	0	1(20.0%)	0	2(8.0%)	4(22.2%)	0	0	1(14.3%)	8(9.5%)
	t(14;16)	0	0	0	1(4.0%)	0	0	0	0	1(1.2%)
β <sub>2</sub> ミクログ ロブリン* (mg/L)	<3.5	6(46.2%)	3(60.0%)	2(66.7%)	11(44.0%)	8(44.4%)	1(16.7%)	3(42.9%)	3(42.9%)	37(44.0%)
	3.5~<5.5	3(23.1%)	1(20.0%)	1(33.3%)	8(32.0%)	5(27.8%)	1(16.7%)	1(14.3%)	2(28.6%)	22(26.2%)
	≥5.5	3(23.1%)	1(20.0%)	0	6(24.0%)	4(22.2%)	4(66.7%)	3(42.9%)	2(28.6%)	23(27.4%)
	欠測	1(7.7%)	0	0	0	1(5.6%)	0	0	0	2(2.4%)
アルブミン* (g/L)	<35	5(38.5%)	2(40.0%)	0	15(60.0%)	5(27.8%)	2(33.3%)	0	2(28.6%)	31(36.9%)
	≥35	8(61.5%)	3(60.0%)	3(100%)	10(40.0%)	13(72.2%)	4(66.7%)	7(100%)	5(71.4%)	53(63.1%)
MMの 病型	IgG	3(23.1%)	3(60.0%)	1(33.3%)	15(60.0%)	9(50.0%)	3(50.0%)	4(57.1%)	6(85.7%)	44(52.4%)
	IgA	4(30.8%)	1(20.0%)	1(33.3%)	4(16.0%)	3(16.7%)	0	1(14.3%)	1(14.3%)	15(17.9%)
	IgD	0	0	0	0	1(5.6%)	0	0	0	1(1.2%)
	IgM	0	0	0	1(4.0%)	0	0	0	0	1(1.2%)
	κ鎖のみ	3(23.1%)	1(20.0%)	0	3(12.0%)	4(22.2%)	2(33.3%)	1(14.3%)	0	14(16.7%)
	λ鎖のみ	3(23.1%)	0	1(33.3%)	2(8.0%)	1(5.6%)	1(16.7%)	1(14.3%)	0	9(10.7%)
前治療 数	中央値 (範囲)	6.0 (2-10)	7.0 (3-13)	4.0 (4-10)	5.0 (1-10)	5.5 (2-8)	4.0 (3-13)	5.0 (2-7)	4.0 (2-7)	5.0 (1-13)
	アルキル化剤 レナリドミド	13(100%)	5(100%)	3(100%)	22(88.0%)	16(88.9%)	6(100%)	6(85.7%)	7(100%)	78(92.9%)
前治療	レナリドミド	11(84.6%)	5(100%)	3(100%)	24(96.0%)	18(100%)	6(100%)	6(85.7%)	6(85.7%)	79(94.0%)
	ボマリドミド	2(15.4%)	0	2(66.7%)	11(44.0%)	10(55.6%)	2(33.3%)	3(42.9%)	4(57.1%)	34(40.5%)
	サリドマイド	12(92.3%)	3(60.0%)	2(66.7%)	17(68.0%)	6(33.3%)	4(66.7%)	5(71.4%)	4(57.1%)	53(63.1%)
	ボルテゾミブ	13(100%)	5(100%)	3(100%)	25(100%)	18(100%)	6(100%)	7(100%)	6(85.7%)	83(98.8%)
	カルフィルゾミブ	0	3(60.0%)	1(33.3%)	10(40.0%)	10(55.6%)	5(83.3%)	4(57.1%)	3(42.9%)	36(42.9%)
	レナリドミド及び ボルテゾミブ	11(84.6%)	5(100%)	3(100%)	24(96.0%)	18(100%)	6(100%)	6(85.7%)	6(85.7%)	79(94.0%)
	カルフィルゾミブ 及びボマリドミド	0	0	1(33.3%)	4(16.0%)	7(38.9%)	2(33.3%)	2(28.6%)	2(28.6%)	18(21.4%)
自家 移植歴	あり	12(92.3%)	4(80.0%)	2(66.7%)	21(84.0%)	11(61.1%)	4(66.7%)	7(100%)	7(100%)	68(81.0%)

\*試験登録時

※本試験に用いられた投与量はいずれも承認外だが、参考として投与状況と安全性データを記載した。

●投与状況(MM患者)

全体で84例が合計842サイクルの治療を受けた。サイクル数中央値は5.0サイクル(範囲:1~56)であり、投与期間中央値は10.6週間(範囲:2~120)であった。

海外第I/II相試験  
[第I相パート]

※本試験は承認用法及び用量の投与群が含まれないため、有効性データを記載していない。

●安全性データ[主要評価項目](全患者)

<有害事象>

全体で10%以上発現した有害事象を以下に示す。

	≦1mg/kg Q2W (n=16)	3mg/kg Q2W (n=6)	5mg/kg Q2W (n=3)	10mg/kg Q2W- DE+EC1 (n=26)	10mg/kg Q2W-HR (n=18)	10mg/kg QW (n=6)	20mg/kg Q2W (n=7)	20mg/kg QW (n=7)	全体 (n=89)
全有害事象	16(100%)	6(100%)	3(100%)	26(100%)	18(100%)	6(100%)	7(100%)	6(85.7%)	88(98.9%)
Infusion reaction	5(31.3%)	3(50.0%)	2(66.7%)	12(46.2%)	10(55.6%)	4(66.7%)	5(71.4%)	3(42.9%)	44(49.4%)
疲労	8(50.0%)	2(33.3%)	1(33.3%)	8(30.8%)	5(27.8%)	4(66.7%)	4(57.1%)	1(14.3%)	33(37.1%)
悪心	4(25.0%)	2(33.3%)	1(33.3%)	10(38.5%)	6(33.3%)	4(66.7%)	1(14.3%)	1(14.3%)	29(32.6%)
貧血	6(37.5%)	2(33.3%)	0	10(38.5%)	5(27.8%)	1(16.7%)	1(14.3%)	0	25(28.1%)
上気道感染	1(6.3%)	1(16.7%)	1(33.3%)	7(26.9%)	3(16.7%)	3(50.0%)	3(42.9%)	1(14.3%)	20(22.5%)
咳嗽	3(18.8%)	2(33.3%)	1(33.3%)	6(23.1%)	2(11.1%)	3(50.0%)	1(14.3%)	2(28.6%)	20(22.5%)
下痢	3(18.8%)	0	1(33.3%)	6(23.1%)	4(22.2%)	1(16.7%)	1(14.3%)	2(28.6%)	18(20.2%)
背部痛	1(6.3%)	0	1(33.3%)	6(23.1%)	8(44.4%)	1(16.7%)	0	1(14.3%)	18(20.2%)
嘔吐	2(12.5%)	1(16.7%)	1(33.3%)	6(23.1%)	4(22.2%)	1(16.7%)	1(14.3%)	1(14.3%)	17(19.1%)
頭痛	5(31.3%)	0	1(33.3%)	5(19.2%)	2(11.1%)	0	2(28.6%)	1(14.3%)	16(18.0%)
呼吸困難	2(12.5%)	1(16.7%)	0	4(15.4%)	5(27.8%)	1(16.7%)	3(42.9%)	0	16(18.0%)
発熱	4(25.0%)	1(16.7%)	1(33.3%)	5(19.2%)	3(16.7%)	1(16.7%)	1(14.3%)	0	16(18.0%)
食欲減退	0	0	1(33.3%)	5(19.2%)	3(16.7%)	1(16.7%)	1(14.3%)	1(14.3%)	12(13.5%)
骨痛	2(12.5%)	0	2(66.7%)	4(15.4%)	4(22.2%)	0	0	0	12(13.5%)
悪寒	4(25.0%)	1(16.7%)	0	3(11.5%)	1(5.6%)	2(33.3%)	0	0	11(12.4%)

<重篤な有害事象>

例数(%)	36例(40.4%)
主な事象	肺炎6例、敗血症及び貧血が各3例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、高カルシウム血症、背部痛、骨痛及び急性腎障害が各2例

<投与中止に至った有害事象>

例数(%)	4例(4.5%)
事象	骨痛、無呼吸、注入に伴う反応、急性冠動脈症候群、高血圧クリーゼ及び急性腎障害

<死亡に至った有害事象>

例数(%)	3例(3.4%)
事象	1例は急性腎障害により治験薬の最終投与後30日以内に死亡した。他の2例はそれぞれ疾患進行及び急性腎障害により、また、細菌性髄膜炎により、治験薬の最終投与後30日を過ぎてから死亡した。

<臨床検査値に基づく血液学的異常>

	全体(n=87)		
	全Grade	Grade3	Grade4
貧血	85(97.7%)	16(18.4%)	0
白血球数減少	66(75.9%)	4(4.6%)	3(3.4%)
血小板数減少	57(64.8%)	9(10.2%)	5(5.7%)
リンパ球数減少	68(78.2%)	20(23.0%)	9(10.3%)
好中球数減少	41(47.1%)	6(6.9%)	5(5.7%)

海外第I/II相試験  
[第II相ステージ1]■ 7.海外第I/II相臨床試験(TED10893試験)  
[第II相ステージ1](海外データ)<sup>22)</sup>

22) 社内資料：海外第I/II相試験(TED10893) [承認時評価資料].

## ● 試験概要

試験デザイン：海外、第I/II相、多施設共同、ランダム化、非盲検試験

目的：異なる用量及び投与スケジュールでサークリサ（イサツキシマブ）単剤の効果を検討し、第II相ステージ2における用量及びレジメンを選択する。

対象：多発性骨髄腫（MM）に対してアルキル化剤、免疫調節薬（IMiDs）及びプロテアソーム阻害剤（PI）を含む、3以上の前治療数を有する患者

方法：＜サークリサ：静脈内投与＞

- ・ 投与群1：3mg/kgを28日間サイクルのDay 1及び15に投与した（3mg/kg Q2W）。
- ・ 投与群2：10mg/kgを28日間サイクルのDay 1及び15に投与した（10mg/kg Q2W）。
- ・ 投与群3：10mg/kgを28日間サイクルの1及び2サイクル目はDay 1及び15に、3サイクル目以降はDay 1に投与した（10mg/kg Q2W/Q4W）。
- ・ 投与群4：20mg/kgを28日間サイクルの1サイクル目はDay 1、8、15及び22に、2サイクル目以降はDay 1及び15に投与した（20mg/kg QW/Q2W）。

## ＜投与期間＞

疾患進行（PD）、許容できない有害事象又はその他の理由による中止まで投与を継続した。

## ＜観察期間＞

最長3週間のスクリーニング期間、治験薬投与期間及びfollow-up期間にわたって観察された。最終投与後来院時にPDが確認された患者は、最終投与後30、60及び90日目に来院することとした。

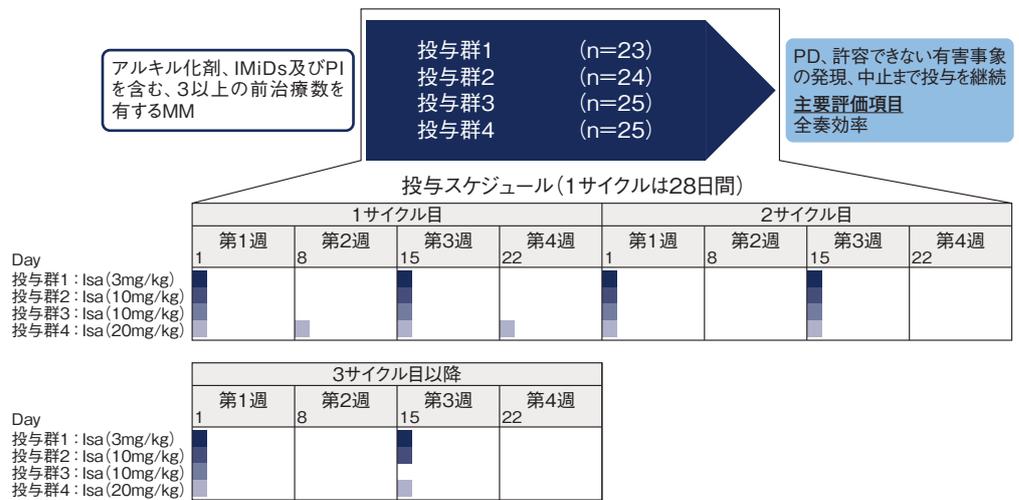
## 【サークリサの用法及び用量】

＜ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与＞  
通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

＜デキサメタゾン併用投与又は単独投与＞

通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回20mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

海外第I/II相試験  
[第II相ステージ]



主要評価項目：全奏効率(ORR)

副次評価項目：安全性、最良総合効果、クリニカルベネフィット率、奏効期間(DOR)、奏効までの期間、follow-up期間

解析計画：<有効性>

独立効果判定委員会の評価による最良総合効果、ORR、クリニカルベネフィット率、DOR、奏効までの期間及びfollow-up期間は、全体及び用量別で記述統計量を用いて要約することを計画した。

<安全性>

治験薬投与下の有害事象(TEAE)については、全体及び用量別の発現割合を表に示すこととした。全ての投与群を対象に、器官別大分類及び基本語別(MedDRAに従う)のTEAE発現患者数(%)を、NCI-CTCAE Grade(全Grade及びGrade 3以上)ごとに要約することを計画した。また、治験薬との因果関係が否定できないTEAE、重篤なTEAE、並びに投与前後の期間に発現した有害事象及び重篤な有害事象についても、同様の表に示すこととした。

海外第I/II相試験  
[第II相ステージ]

## ●患者背景(ITT集団)

項目		3mg/kg Q2W (n=23)	10mg/kg Q2W (n=24)	10mg/kg Q2W/Q4W (n=25)	20mg/kg QW/Q2W (n=25)	全体 (n=97)
年齢(歳)	中央値(範囲)	63.0(44-80)	65.5(38-83)	59.0(49-81)	59.0(48-85)	62.0(38-85)
	<65	13(56.5%)	11(45.8%)	18(72.0%)	16(64.0%)	58(59.8%)
	65~74	7(30.4%)	12(50.0%)	5(20.0%)	7(28.0%)	31(32.0%)
	≥75	3(13.0%)	1(4.2%)	2(8.0%)	2(8.0%)	8(8.2%)
性別	男性	12(52.2%)	13(54.2%)	18(72.0%)	12(48.0%)	55(56.7%)
	女性	11(47.8%)	11(45.8%)	7(28.0%)	13(52.0%)	42(43.3%)
人種	白人	21(91.3%)	19(79.2%)	19(76.0%)	21(84.0%)	80(82.5%)
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	1(4.3%)	2(8.3%)	4(16.0%)	3(12.0%)	10(10.3%)
	アジア人	0	0	0	1(4.0%)	1(1.0%)
	アメリカ先住民又は アラスカ先住民	0	0	1(4.0%)	0	1(1.0%)
	ハワイ先住民又は 太平洋諸島系住民 その他	0 1(4.3%)	1(4.2%) 2(8.3%)	0 1(4.0%)	0 0	1(1.0%) 4(4.1%)
ECOG PS	0	7(30.4%)	0	1(4.0%)	8(32.0%)	16(16.5%)
	1	11(47.8%)	22(91.7%)	22(88.0%)	14(56.0%)	69(71.1%)
	2	5(21.7%)	2(8.3%)	2(8.0%)	3(12.0%)	12(12.4%)
ISS病期分類*	I	5(21.7%)	6(25.0%)	8(32.0%)	11(44.0%)	30(30.9%)
	II	8(34.8%)	10(41.7%)	5(20.0%)	7(28.0%)	30(30.9%)
	III	9(39.1%)	8(33.3%)	12(48.0%)	7(28.0%)	36(37.1%)
	不明	1(4.3%)	0	0	0	1(1.0%)
細胞遺伝学的リスク	17p欠損 t(4;14)	2(8.7%) 5(21.7%)	5(20.8%) 3(12.5%)	3(12.0%) 2(8.0%)	7(28.0%) 5(20.0%)	17(17.5%) 15(15.5%)
	β <sub>2</sub> ミクログロブリン* (mg/L)	<3.5 3.5~<5.5 ≥5.5 欠測	6(26.1%) 7(30.4%) 9(39.1%) 1(4.3%)	7(29.2%) 9(37.5%) 8(33.3%) 0	8(32.0%) 5(20.0%) 12(48.0%) 0	11(44.0%) 7(28.0%) 7(28.0%) 0
アルブミン*(g/L)	<35	9(39.1%)	7(29.2%)	7(28.0%)	4(16.0%)	27(27.8%)
	≥35	14(60.9%)	17(70.8%)	18(72.0%)	21(84.0%)	70(72.2%)
MMの病型	IgG	13(56.5%)	13(54.2%)	17(68.0%)	12(48.0%)	55(56.7%)
	IgA	5(21.7%)	4(16.7%)	5(20.0%)	5(20.0%)	19(19.6%)
	κ鎖のみ	2(8.7%)	3(12.5%)	1(4.0%)	4(16.0%)	10(10.3%)
	λ鎖のみ	3(13.0%)	4(16.7%)	2(8.0%)	4(16.0%)	13(13.4%)
骨病変	あり	15(65.2%)	17(70.8%)	16(64.0%)	14(56.0%)	62(63.9%)
形質細胞腫	あり	5(21.7%)	4(16.7%)	6(24.0%)	5(20.0%)	20(20.6%)
前治療数	中央値(範囲)	5.0(2-12)	6.0(2-13)	5.0(3-14)	5.0(2-10)	5.0(2-14)
前治療	アルキル化剤	23(100%)	24(100%)	25(100%)	25(100%)	97(100%)
	レナリドミド	23(100%)	24(100%)	24(96.0%)	24(96.0%)	95(97.9%)
	ボマリドミド	18(78.3%)	17(70.8%)	16(64.0%)	14(56.0%)	65(67.0%)
	ボルテゾミブ	23(100%)	24(100%)	25(100%)	25(100%)	97(100%)
	カルフィルゾミブ	13(56.5%)	16(66.7%)	19(76.0%)	17(68.0%)	65(67.0%)
	レナリドミド及び ボルテゾミブ	23(100%)	24(100%)	24(96.0%)	24(96.0%)	95(97.9%)
	カルフィルゾミブ及び ボマリドミド	13(56.5%)	14(58.3%)	16(64.0%)	10(40.0%)	53(54.6%)
薬剤抵抗性	アルキル化剤	15(65.2%)	17(70.8%)	15(60.0%)	14(56.0%)	61(62.9%)
	レナリドミド	19(82.6%)	20(83.3%)	20(80.0%)	22(88.0%)	81(83.5%)
	ボマリドミド	17(73.9%)	16(66.7%)	16(64.0%)	13(52.0%)	62(63.9%)
	ボルテゾミブ	17(73.9%)	16(66.7%)	22(88.0%)	17(68.0%)	72(74.2%)
	カルフィルゾミブ	12(52.2%)	14(58.3%)	17(68.0%)	16(64.0%)	59(60.8%)
	直近の前治療	21(91.3%)	21(87.5%)	24(96.0%)	22(88.0%)	88(90.7%)
自家移植歴	あり	19(82.6%)	21(87.5%)	23(92.0%)	22(88.0%)	85(87.6%)

\*試験登録時

## ●投与状況

全体で97例が合計543サイクルの治療を受けた。サイクル数中央値は3サイクル(範囲:1~19)であり、62例(63.9%)が3サイクル以上の投与を受けた。投与期間中央値は13.0週間(範囲:2~77)であり、9例(9.3%)、3mg/kg Q2W群1例、10mg/kg Q2W群4例、10mg/kg Q2W/Q4W群2例及び20mg/kg QW/Q2W群2例が投与を継続中であつた。

## 海外第I/II相試験 [第II相ステージ]

※3mg/kg及び単剤療法の10mg/kgは国内承認外用量のため、有効性データを記載していない。

### ●全奏効率(ORR)[主要評価項目]及び最良総合効果[副次評価項目]

20mg/kg QW/Q2W群のORRは24.0% (6/25例)、VGPRは8.0% (2/25例) であり、クリニカルベネフィット率は36.0% (9/25例) であった。

	20mg/kg QW/Q2W群 (n=25)
ORR	6(24.0%)
sCR	0
CR	0
VGPR	2(8.0%)
PR	4(16.0%)
MR	3(12.0%)
病勢安定	12(48.0%)
PD	3(12.0%)
未評価	1(4.0%)
クリニカルベネフィット*	9(36.0%)

\*最良総合効果でMR以上が認められた患者

### ●安全性データ

#### <有害事象>

全体で10%以上発現した有害事象を以下に示す。

	3mg/kg Q2W (n=23)	10mg/kg Q2W (n=24)	10mg/kg Q2W/Q4W (n=25)	20mg/kg QW/Q2W (n=25)	全体 (n=97)
全有害事象	22(95.7%)	24(100%)	25(100%)	25(100%)	96(99.0%)
Infusion reaction	9(39.1%)	14(58.3%)	14(56.0%)	15(60.0%)	52(53.6%)
悪心	6(26.1%)	9(37.5%)	11(44.0%)	7(28.0%)	33(34.0%)
疲労	5(21.7%)	6(25.0%)	11(44.0%)	9(36.0%)	31(32.0%)
上気道感染	6(26.1%)	7(29.2%)	9(36.0%)	6(24.0%)	28(28.9%)
貧血	9(39.1%)	3(12.5%)	7(28.0%)	8(32.0%)	27(27.8%)
咳嗽	2(8.7%)	9(37.5%)	7(28.0%)	8(32.0%)	26(26.8%)
下痢	5(21.7%)	7(29.2%)	9(36.0%)	5(20.0%)	26(26.8%)
頭痛	4(17.4%)	4(16.7%)	8(32.0%)	7(28.0%)	23(23.7%)
呼吸困難	5(21.7%)	5(20.8%)	8(32.0%)	4(16.0%)	22(22.7%)
嘔吐	1(4.3%)	4(16.7%)	8(32.0%)	6(24.0%)	19(19.6%)
悪寒	3(13.0%)	5(20.8%)	8(32.0%)	2(8.0%)	18(18.6%)
背部痛	2(8.7%)	7(29.2%)	3(12.0%)	4(16.0%)	16(16.5%)
発熱	3(13.0%)	5(20.8%)	5(20.0%)	3(12.0%)	16(16.5%)
食欲減退	4(17.4%)	3(12.5%)	3(12.0%)	5(20.0%)	15(15.5%)
胸部不快感	1(4.3%)	4(16.7%)	3(12.0%)	6(24.0%)	14(14.4%)
便秘	6(26.1%)	3(12.5%)	2(8.0%)	2(8.0%)	13(13.4%)
潮紅	4(17.4%)	1(4.2%)	3(12.0%)	4(16.0%)	12(12.4%)
不眠症	1(4.3%)	5(20.8%)	2(8.0%)	3(12.0%)	11(11.3%)
関節痛	3(13.0%)	3(12.5%)	3(12.0%)	2(8.0%)	11(11.3%)
四肢痛	2(8.7%)	2(8.3%)	3(12.0%)	4(16.0%)	11(11.3%)
鼻閉	0	3(12.5%)	4(16.0%)	3(12.0%)	10(10.3%)
末梢性浮腫	2(8.7%)	5(20.8%)	1(4.0%)	2(8.0%)	10(10.3%)

海外第I/II相試験  
[第II相ステージ]

<重篤な有害事象>

例数(%)	43例(44.3%)
主な事象	肺炎7例、疾患進行6例、敗血症5例、急性腎障害4例、上気道感染及び病的骨折が各3例、背部痛、過粘稠度症候群、胸水、無力症、脱水が各2例

<投与中止に至った有害事象>

例数(%)	5例(5.2%)
主な事象	注入に伴う反応2例

<死亡に至った有害事象>

例数(%)	8例(8.2%)
主な事象	疾患進行5例、心房細動、脳出血及び突然死が各1例

<臨床検査値に基づく血液学的異常>

	全体(n=93)		
	全Grade	Grade3	Grade4
貧血	91(97.8%)	23(24.7%)	0
白血球数減少	71(76.3%)	10(10.8%)	1(1.1%)
血小板数減少	59(63.4%)	9(9.7%)	6(6.5%)
リンパ球数減少	69(74.2%)	25(26.9%)	2(2.2%)
好中球数減少	38(40.9%)	13(14.0%)	5(5.4%)

海外第I/II相試験  
[第II相ステージ2]

■ 8. 海外第I/II相臨床試験(TED10893試験)  
[第II相ステージ2](海外データ)<sup>22,23)</sup>

22) 社内資料：海外第I/II相試験(TED10893) [承認時評価資料].  
23) Dimopoulos M, et al. Blood. 2021; 137(9): 1154-1165.  
本試験は、サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

● 試験概要

試験デザイン：海外、第I/II相、多施設共同、ランダム化、非盲検試験

**目的**：再発又は難治性の多発性骨髄腫 (MM) 患者を対象として、第II相ステージ1の結果選択された用法及び用量でサークリサ (イサツキシマブ) 単剤 (Isa単剤群) 及びデキサメタゾンと併用 (Isa+d群) したときのサークリサの全奏効率を評価する。

**対象**：MMに対して免疫調節薬 (IMiDs) 及びプロテアソーム阻害剤 (PI) を含む3以上の前治療数を有する、又はIMiDs及びPIの両剤に抵抗性であり、アルキル化剤の投与を単剤又は他のMM治療薬と併用して受けたことのある患者

**方法**：患者をIsa単剤群又はIsa+d群に2：1でランダム化した。

<サークリサ：静脈内投与>

20mg/kgを28日間サイクルの1サイクル目はDay 1、8、15及び22 (QW)、2サイクル目以降はDay 1及び15 (Q2W) に投与した。

<デキサメタゾン：経口/静脈内投与>

28日間サイクルのDay 1、8、15及び22に、75歳未満の患者には40mg、75歳以上の患者には20mgを投与した。サークリサ投与日には、デキサメタゾンの投与は前投薬の一部として実施した。

<投与期間>

許容できない毒性、疾患進行 (PD)、死亡、同意撤回又は治験責任 (分担) 医師による中止決定まで継続した。

<観察期間>

最長3週間のスクリーニング期間、治験薬投与期間及び少なくとも60日間の投与後follow-up期間にわたって観察された。PDにより治験薬の投与を中止した患者については、死亡又は治験終了のいずれか早い方まで3ヵ月ごとに来院することとした。



\*75歳以上の患者は20mgに減量。サークリサと同日に投与する場合は前投薬として投与。Isa+d群のみ。

## 海外第I/II相試験 [第II相ステージ2]

**主要評価項目：**全奏効率 (ORR)

**副次評価項目：**奏効期間 (DOR)、最良総合効果、クリニカルベネフィット率、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、VGPR以上の奏効率、Isaの薬物動態 (PK) 及び免疫原性、M蛋白の最大変化率、follow-up期間、初回奏効までの期間 (TT1R)、最良奏効までの期間 (TTBR)、安全性

**探索的評価項目：**完全奏効 (CR) 達成患者の微小残存病変と臨床転帰との相関、MM細胞の CD38 mRNA 及び MM の分子サブタイプ (マーカー発現、細胞遺伝学又はゲバックスにより定義) と臨床反応パラメータとの関係、可溶性 CD38、PK パラメータと臨床反応との関係、免疫遺伝学的決定因子及び表現型と臨床反応パラメータとの関係

### 解析計画：＜有効性＞

ORRは、記述統計で要約することを計画した。両側95%信頼区間 (CI) は、Clopper-Pearson法を用いて算出することとした。また、探索的目的で、投与群間での独立効果判定委員会の評価に基づくORR及びVGPR以上の割合を、片側のFisher正確確率検定を用いて比較することを計画した。各投与群の真のORRが15%未満であるとする帰無仮説に対して、有意水準0.025で片側の正確二項検定を実施することとした。

Kaplan-Meier法により、DOR、PFS及びOSの中央値及びKaplan-Meier曲線を推定することを計画した。投与群間のPFSを比較するためにlog-rank検定 (片側) を実施することとした。

最良総合効果は事前に規定したサブグループ {年齢 (65歳未満 vs 65～75歳 vs 75歳以上)、前治療数 ( $\leq 3$  vs  $> 3$ )、性別、人種 (白人 vs 非白人 vs その他)、地域 (西欧州 vs 北アメリカ vs 他の国々)、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス (ECOG PS 0又は1 vs 2)、ISS病期分類 (I又はII vs III)、細胞遺伝学的高リスク [del(17p)、t(4;14)、t(14;16)、1q21+又はdel(1q32)] の有無別、腎機能 (eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 vs 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)、IMiDs、PI又は4剤 (レナリドミド、ボルテゾミブ、ポマリドミド及びカルフィルゾミブ) 抵抗性の有無別、少なくとも前治療数が4並びに少なくとも各2種類のPI及びIMiDs抵抗性の有無別、前治療数が少なくとも3 (PI及びIMiDsを少なくとも1つずつ含む) } において解析を行うことを計画した。また、[地域 (西欧諸国 vs 他の国々)、移植歴の有無別、MMの病型 (IgG vs 非IgG)、M蛋白 (血清又は尿中M蛋白及び軽鎖別)、レナリドミド及びボルテゾミブ抵抗性の有無別、IMiDs及びPI抵抗性の有無別、ポマリドミド及びカルフィルゾミブ抵抗性の有無別] において探索的サブグループ解析を行うことを計画した。

### ＜安全性＞

安全性データの主解析は治験薬投与下の有害事象 (TEAE) に基づいて行われた。解析結果は全体及び投与群別 (Isa単剤群及びIsa+d群) に表で示すこととした。TEAEが認められた患者数 (%) は、MedDRA version 20.1を用いて器官別大分類及び基本語別に示した。治験薬との因果関係が否定できないTEAE、重篤なTEAE、並びに投与前後の期間に発現した有害事象及び重篤な有害事象についても、同様の表に示すこととした。TEAEの重症度は、NCI-CTCAE version 4.03に従って評価することとした。

海外第I/II相試験  
[第II相ステージ2]

## ●患者背景(全ての投与集団)

項目		Isa単剤群 (n=109)	Isa+d群 (n=55)
年齢(歳)	中央値(範囲)	68(37-84)	66(42-85)
	<65	44(40.4%)	19(34.5%)
	65~74	44(40.4%)	24(43.6%)
	≥75	21(19.3%)	12(21.8%)
性別	男性	51(46.8%)	29(52.7%)
	女性	58(53.2%)	26(47.3%)
人種	白人	91(83.5%)	45(81.8%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5(4.6%)	3(5.5%)
	アジア人	0	1(1.8%)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2(1.8%)	0
	その他	11(10.1%)	6(10.9%)
ECOG PS	0	48(44.0%)	27(49.1%)
	1	54(49.5%)	22(40.0%)
	2	7(6.4%)	6(10.9%)
ISS病期分類*	I	27(24.8%)	15(27.3%)
	II	37(33.9%)	20(36.4%)
	III	45(41.3%)	20(36.4%)
細胞遺伝学的リスク	高リスク**	23(21.1%)	12(21.8%)
	標準リスク	57(52.3%)	24(43.6%)
	不明	29(26.6%)	19(34.5%)
β <sub>2</sub> ミクログロブリン* (mg/L)	<3.5	33(30.3%)	22(40.0%)
	3.5~<5.5	31(28.4%)	13(23.6%)
	≥5.5	45(41.3%)	20(36.4%)
アルブミン* (g/L)	<35	48(44.0%)	24(43.6%)
	≥35	61(56.0%)	31(56.4%)
MMの病型	IgG	45(41.3%)	29(52.7%)
	IgA	20(18.3%)	12(21.8%)
	κ鎖のみ	16(14.7%)	5(9.1%)
	λ鎖のみ	17(15.6%)	5(9.1%)
骨病変*	あり	67(61.5%)	39(70.9%)
形質細胞腫*	あり	21(19.3%)	17(30.9%)
前治療数	中央値(範囲)	4(2-10)	4(2-10)
前治療	アルキル化剤	108(99.1%)	53(96.4%)
	レナリドミド	87(79.8%)	43(78.2%)
	ポマリドミド	45(41.3%)	25(45.5%)
	サリドマイド	57(52.3%)	33(60.0%)
	ボルテゾミブ	107(98.2%)	52(94.5%)
	カルフィルゾミブ	39(35.8%)	12(21.8%)
	ボルテゾミブ及びレナリドミド	85(78.0%)	41(74.5%)
	カルフィルゾミブ及びポマリドミド	24(22.0%)	8(14.5%)
	エロツズマブ	4(3.7%)	3(5.5%)
薬剤抵抗性	アルキル化剤	75(68.8%)	34(61.8%)
	レナリドミド	77(70.6%)	34(61.8%)
	ポマリドミド	41(37.6%)	23(41.8%)
	ボルテゾミブ	71(65.1%)	37(67.3%)
	カルフィルゾミブ	30(27.5%)	11(20.0%)
	IMiDs及びPI	76(69.7%)	42(76.4%)
	直近の前治療	99(90.8%)	49(89.1%)
自家移植歴	あり	55(50.5%)	26(47.3%)

\*試験登録時

\*\*del(17p)、t(4;14)、t(14;16)のうち1つ以上を有し、FISHによる検査でdel(17p)は10%、その他は15%カットオフ

海外第I/II相試験  
[第II相ステージ2]

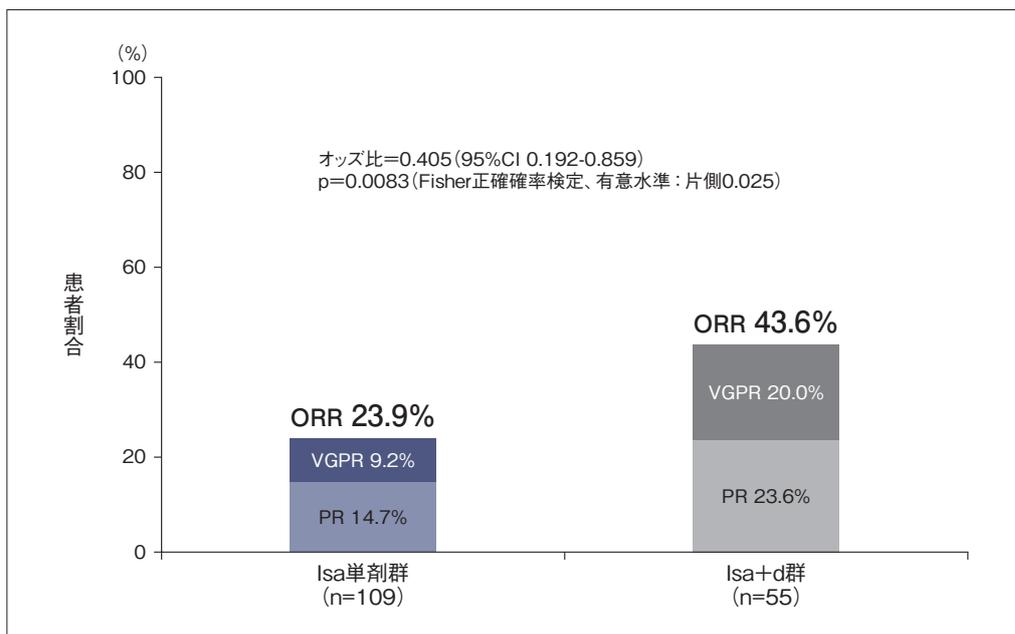
●投与状況、投与時間、追跡期間及び相対用量強度

投与期間中央値、サークリサの投与時間中央値及び相対用量強度中央値を以下に示す。

		Isa単剤群(n=109)	Isa+d群(n=55)
投与期間中央値(範囲)	週	18.9(1-97.0)	30.0(1-91.9)
	サイクル	5(1-24)	7(1-22)
投与継続中の例数		13	15
サークリサ投与時間中央値	初回	5.0時間	4.8時間
	2回目以降	4.5時間	4.5時間
追跡期間中央値(範囲)		12.9ヵ月(1-23)	13.4ヵ月(1-24)
相対用量強度中央値(範囲)	サークリサ	98.50%(2.8-111.9)	97.63%(9.4-112.5)
	デキサメタゾン	—	97.25%(53.3-101.0)

●全奏効率(ORR)[主要評価項目]及びクリニカルベネフィット率[副次評価項目]

ORRはIsa単剤群23.9%、Isa+d群43.6%であった(p=0.0083、Fisher正確確率検定)。VGPR以上の患者割合はIsa単剤群9.2%、Isa+d群20.0%であった(p=0.046、Fisher正確確率検定)。また、クリニカルベネフィット率はIsa単剤群43.1%、Isa+d群54.5%であった。



	Isa単剤群(n=109)	Isa+d群(n=55)
ORR	26(23.9%)	24(43.6%)
VGPR	10(9.2%)	11(20.0%)
PR	16(14.7%)	13(23.6%)
MR	21(19.3%)	6(10.9%)
病勢安定	35(32.1%)	14(25.5%)
PD	9(8.3%)	5(9.1%)
未確定PD	8(7.3%)	2(3.6%)
未評価	10(9.2%)	4(7.3%)
クリニカルベネフィット*	47(43.1%)	30(54.5%)

\*最良総合効果でMR以上が認められた患者

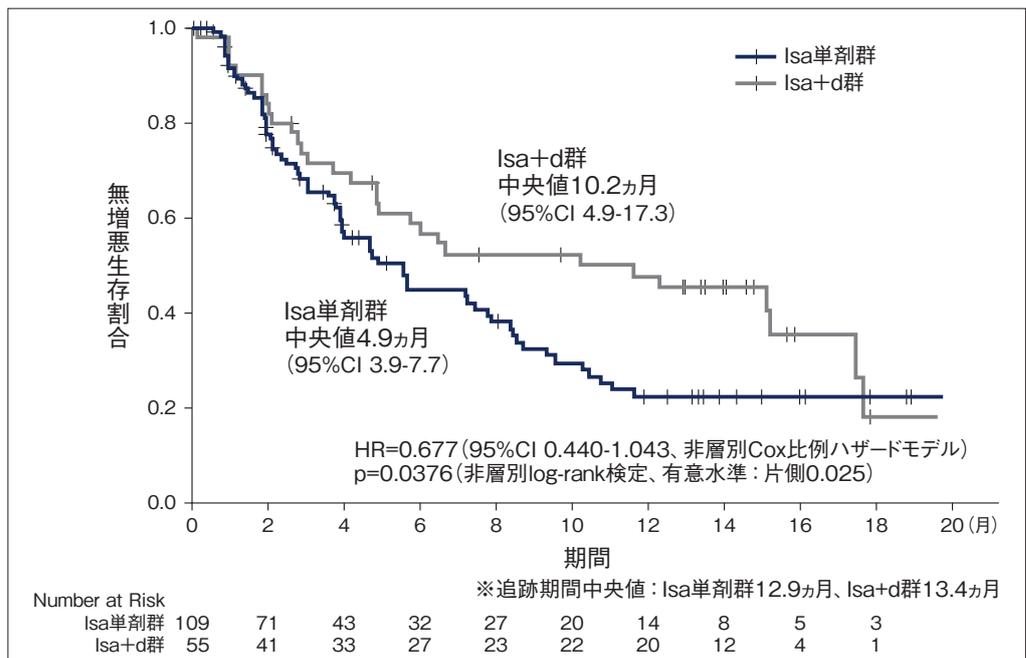
海外第I/II相試験  
[第II相ステージ]

●奏効期間(DOR)[副次評価項目]

奏効と判定された患者 (Isa単剤群26例、Isa+d群24例) におけるDOR中央値はIsa単剤群8.0ヵ月(範囲: 1~21)、Isa+d群12.2ヵ月(範囲: 2~19)であった。

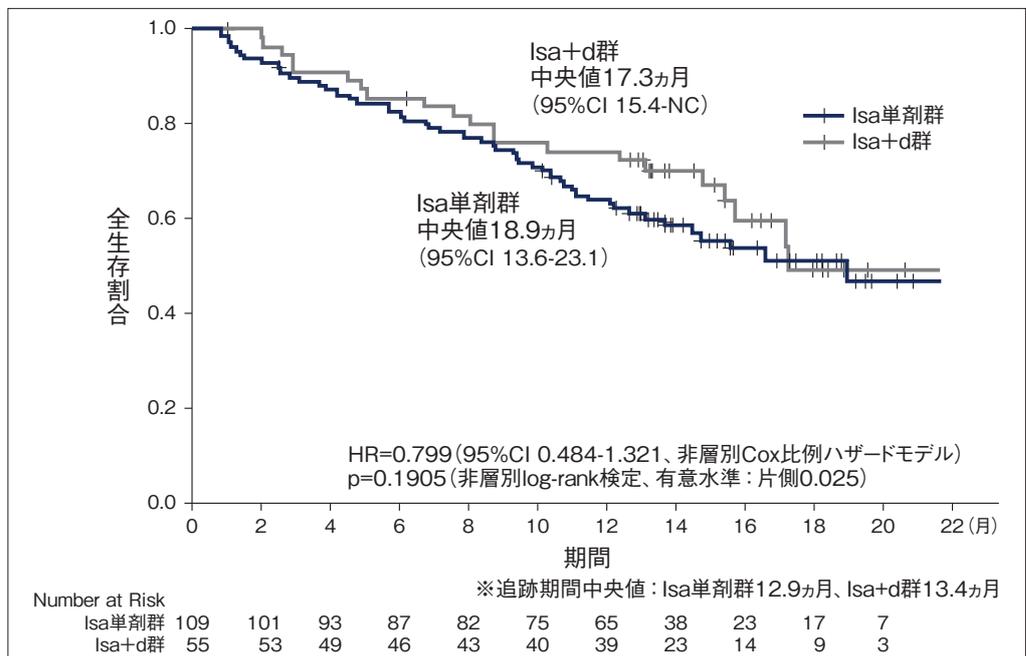
●無増悪生存期間(PFS)[副次評価項目]

PFS中央値はIsa単剤群4.9ヵ月、Isa+d群10.2ヵ月であり、ハザード比(HR)は0.677であった(片側p=0.0376、非層別log-rank検定)。



●全生存期間(OS)[副次評価項目]

OS中央値は、Isa単剤群18.9ヵ月、Isa+d群17.3ヵ月であり、HRは0.799であった(片側p=0.1905、非層別log-rank検定)。

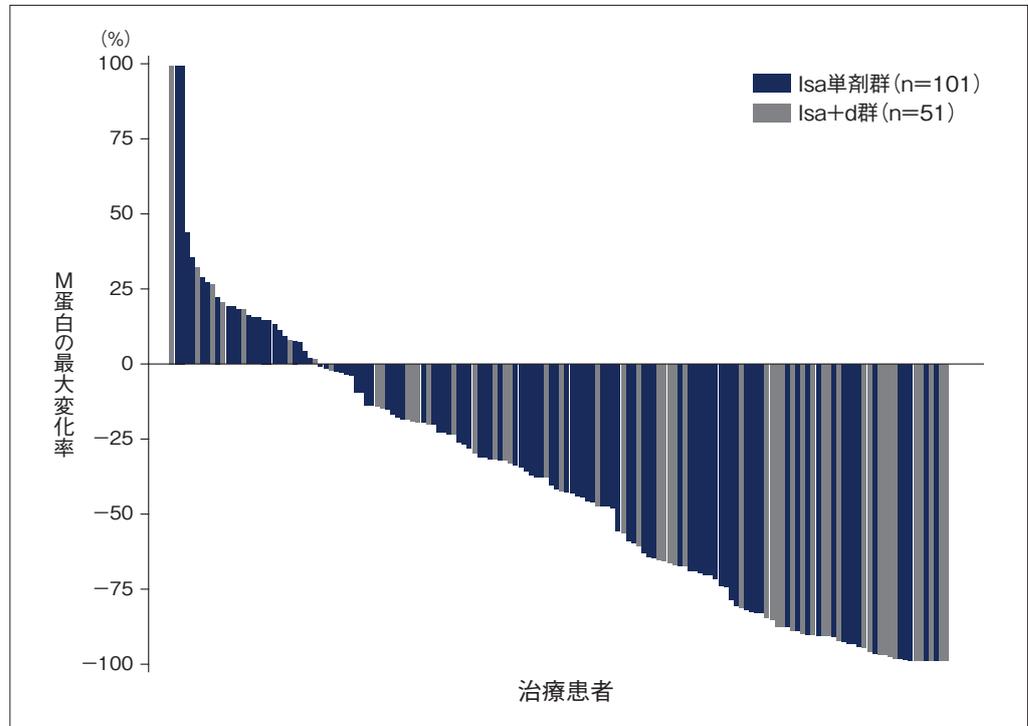


NC, 算出不能

海外第I/II相試験  
[第II相ステージ2]

●M蛋白の最大変化率[副次評価項目]

個々の患者におけるM蛋白の最大変化率のウォーターフォールプロットは以下のとおりであった。



●安全性データ

<有害事象>

いずれかの群で10%以上発現した有害事象を以下に示す。

	Isa単剤群 (n=109)		Isa+d群 (n=55)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	100 (91.7%)	53 (48.6%)	51 (92.7%)	33 (60.0%)
Infusion reaction	44 (40.4%)	5 (4.6%)	22 (40.0%)	2 (3.6%)
背部痛	22 (20.2%)	2 (1.8%)	9 (16.4%)	0
下痢	21 (19.3%)	0	11 (20.0%)	2 (3.6%)
疲労	19 (17.4%)	3 (2.8%)	10 (18.2%)	0
咳嗽	19 (17.4%)	0	9 (16.4%)	0
呼吸困難	19 (17.4%)	2 (1.8%)	8 (14.5%)	0
悪心	16 (14.7%)	1 (0.9%)	8 (14.5%)	0
上気道感染	14 (12.8%)	1 (0.9%)	8 (14.5%)	1 (1.8%)
頭痛	14 (12.8%)	0	8 (14.5%)	0
嘔吐	14 (12.8%)	1 (0.9%)	3 (5.5%)	0
食欲減退	12 (11.0%)	1 (0.9%)	4 (7.3%)	0
肺炎	10 (9.2%)	7 (6.4%)	6 (10.9%)	3 (5.5%)
四肢痛	9 (8.3%)	1 (0.9%)	9 (16.4%)	2 (3.6%)
無力症	8 (7.3%)	1 (0.9%)	6 (10.9%)	1 (1.8%)
発熱	5 (4.6%)	0	7 (12.7%)	1 (1.8%)
上咽頭炎	4 (3.7%)	0	7 (12.7%)	0
不眠症	2 (1.8%)	0	14 (25.5%)	1 (1.8%)

海外第I/II相試験  
[第II相ステージ2]

<重篤な有害事象>

	Isa単剤群 (n=109)	Isa+d群 (n=55)
例数 (%)	51例 (46.8%)	25例 (45.5%)
主な事象	肺炎及び疾患進行が各7例、Infusion reaction 6例、急性腎障害及び貧血が各4例、気道感染、敗血症及び病的骨折が各3例	肺炎及び気管支炎が各3例、敗血症、急性腎障害、疾患進行及びInfusion reactionが各2例

<投与中止に至った有害事象>

	Isa単剤群 (n=109)	Isa+d群 (n=55)
例数 (%)	13例 (11.9%)	3例 (5.5%)
主な事象	Infusion reaction 5例、気管支痙攣3例	発熱、敗血症性ショック、Infusion reaction、咳嗽、呼吸困難、喉の炎症及び気管支痙攣が各1例

<死亡に至った有害事象>

	Isa単剤群 (n=109)	Isa+d群 (n=55)
例数 (%)	14例 (12.8%)	5例 (9.1%)
主な事象	疾患進行7例、敗血症2例、気道出血、気道感染、全身健康状態悪化、肺炎、虚血性脳卒中及び急性腎障害が各1例	疾患進行2例、気道感染、敗血症性ショック及び急性腎障害が各1例

<臨床検査値に基づく血液学的異常>

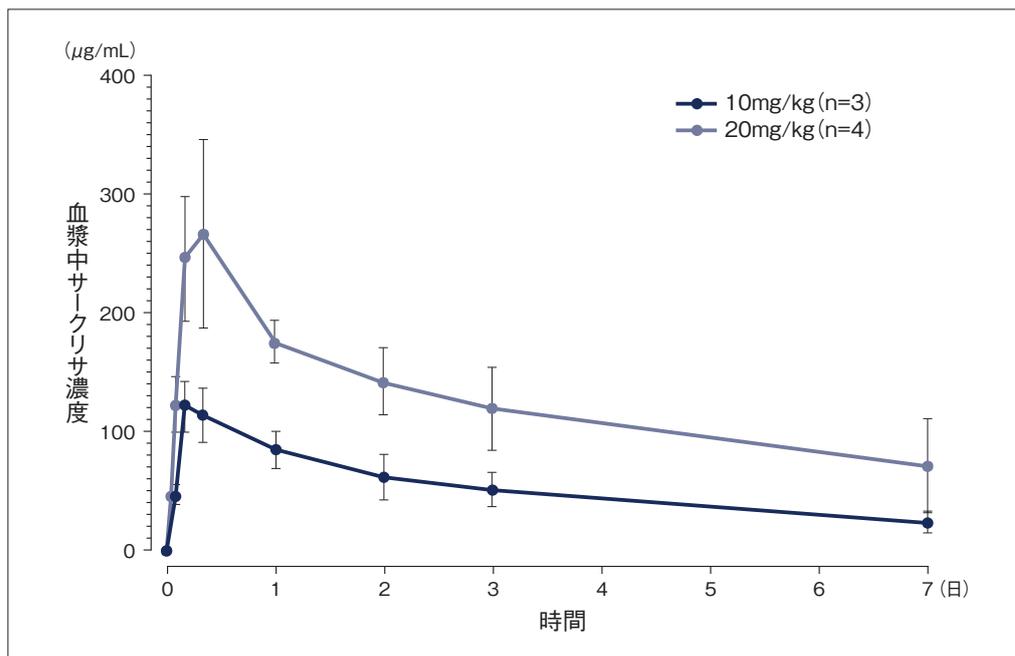
	Isa単剤群 (n=109)		Isa+d群 (n=54)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
貧血	104 (95.4%)	25 (22.9%)	52 (96.3%)	8 (14.8%)
血小板数減少	73 (67.0%)	20 (18.3%)	32 (59.3%)	8 (14.8%)
好中球数減少	72 (66.1%)	20 (18.3%)	20 (37.0%)	7 (13.0%)
リンパ球数減少	91 (83.5%)	30 (27.5%)	47 (87.0%)	26 (48.1%)

## 血中濃度

■ 単剤・初回投与時の血中濃度<sup>19)</sup>【ISLANDs試験】

再発又は難治性の日本人MM患者に本剤を反復静脈内投与し、初回投与後に得られたサークリサの血漿中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりであった。

本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で反復静脈内投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移(平均±標準偏差)



本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で反復静脈内投与したときの初回投与後のPKパラメータ(平均±標準偏差)

用量(mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>1w</sub> (µg·h/mL)
10	3	124±22.9	9,300±3,010
20	4	280±64.4	21,300±5,520

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度

AUC<sub>1w</sub>: 投与開始時点から投与1週後までの累積血漿中濃度-時間曲線下面積

## 【サークリサの用法及び用量】

〈ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回20mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

## 血中濃度

■ 単剤・反復投与時の血中濃度<sup>19)</sup>【ISLANDs試験】

再発又は難治性の日本人MM患者に本剤を週1回、4週間反復静脈内投与して得られたサークリサのPKパラメータは以下のとおりであった。

本剤10mg/kg及び20mg/kgを単剤で反復静脈内投与したときのPKパラメータ[平均(%CV)]

	用量(mg/kg)	例数	C <sub>trough</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
1週	10	3	37.0(69)	10,483(38)
	20	33	230(108)	58,690(91)
2週	10	2	39.8(24)	21,508(27)
	20	30	419(101)	150,377(93)
4週	10	2	73.4(6)	54,846(24)
	20	29	712(89)	418,536(91)

C<sub>trough</sub>: 血漿中トラフ濃度  
AUC: 累積血漿中濃度-時間曲線下面積

■ ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与時の血中濃度(外国人データ)<sup>8)</sup>【第Ib相試験(パートA)】

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、28日間を1サイクルとして本剤5~20mg/kgをポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>8)</sup>。

本剤5~20mg/kgをポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの初回投与後及び7回目投与後でのPKパラメータ(平均±標準偏差)

投与量	初回投与後(サイクル1、1日目)			7回目投与後(サイクル3、1日目)		
	5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
例数	5	18	6	6	24	6
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	91.3±19.8	141±18.8	297±16.7	167±34.5	403±163	648±246
AUC <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	6,100±2,840	12,800±2,430 <sup>b)</sup>	27,000±5,620	30,900±10,900	71,000±34,600 <sup>c)</sup>	156,000±91,000 <sup>e)</sup>
C <sub>trough</sub> <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	17.2±14.6	43.1±15.3 <sup>b)</sup>	110±41.1	60.1±39.8	154±94.6 <sup>d)</sup>	308±240 <sup>e)</sup>

a) AUC及びC<sub>trough</sub>は投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積及び血漿中トラフ濃度を示す(初回投与後: 1週間、7回目投与後: 2週間での値);

b) n=16; c) n=19; d) n=20; e) n=5

本剤は点滴静脈内投与されるため、該当データなし。

## 吸 収

## 分布

## ■母集団PKモデルによる分布容積(外国人データ) 【POH0503試験】<sup>24)</sup>

低分子薬物において実施される*in vitro*蛋白結合試験は、モノクローナル抗体薬には適用できない。典型的な母集団PKモデルで予測されたサークリサの中心コンパートメント分布容積は5.13L、末梢コンパートメント分布容積は3.62Lであり、総分布容積は8.75Lであった。

本剤を用いた代謝試験は実施しなかった。

## 代謝

## 排泄

## ■母集団PKモデルによるクリアランス(外国人データ) 【POH0503試験】<sup>24)</sup>

サークリサのクリアランスは、低濃度時には非線形クリアランスの寄与が大きいのが、治療濃度域では線形クリアランス\*が優位である。線形クリアランスは経時的に低下し、定常状態(薬物が血中にのる速度と消失速度が釣り合った状態)となる。定常状態における典型的な患者(骨髄腫の病型IgG型、体重76.5kg、 $\beta_2$ ミクログロブリン値3.9mg/L)のクリアランスは0.00955L/h(投与開始時の約50%)、消失半減期は28日であった。

\*薬物濃度との比例関係で体内から薬物が消失する速度を予測することが可能

## 特定の背景を 有する患者

## ■腎機能障害患者(外国人データ)【POH0503試験】<sup>24)</sup>

母集団PK解析では、eGFRがサークリサのPKに影響する共変量として特定されなかった。したがって、軽度から重度の腎障害を有する患者に対する用量調整を考慮する必要はないと考えられる。なお、母集団PK解析の対象とした476例のうち、192例が軽度の腎機能障害(eGFR: 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上、90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)、163例が中等度の腎機能障害(eGFR: 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)、12例が重度の腎機能障害(eGFR: 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)であった。

## ■肝機能障害(外国人データ)【POH0503試験】<sup>24)</sup>

母集団PK解析では、サークリサのPKに影響を及ぼす共変量としてビリルビン、ALT及びASTは特定されなかった。PK解析対象の476例のうち、65例が軽度の肝機能障害(総ビリルビン値: ULNの1.0~1.5倍、又はAST: ULN超)であり、中等度の肝機能障害(総ビリルビン値: ULNの1.5~3.0倍、ASTの値によらない)は1例であった。したがって、軽度の肝機能障害に対して用量調整を考慮する必要はないと考えられるが、中等度の肝機能障害を有する患者については1例であったため用量調整の有無について結論づけることはできなかった。

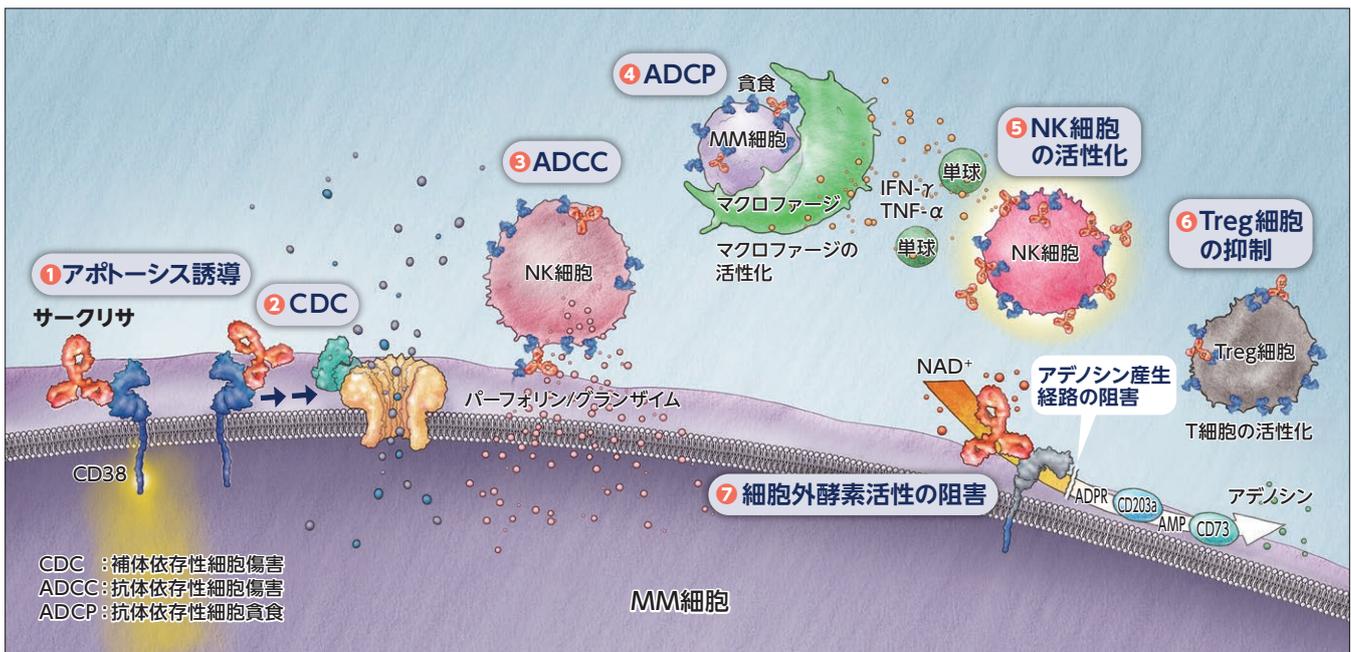
## 薬物相互作用

サークリサはCD38上の特異的エピトープに対して高い親和性を有するモノクローナル抗体であるため、チトクロムP450又はトランスポーターを介した直接的な薬物相互作用を考慮する必要はないと考えられる。本剤との併用投与後にノンコンパートメント解析又はモデリング解析によって得られたポマリドミドのPKパラメータは、文献データから得られたポマリドミド単独のPKパラメータと一致しており、ポマリドミドのPKに対するサークリサの影響は示されなかった。

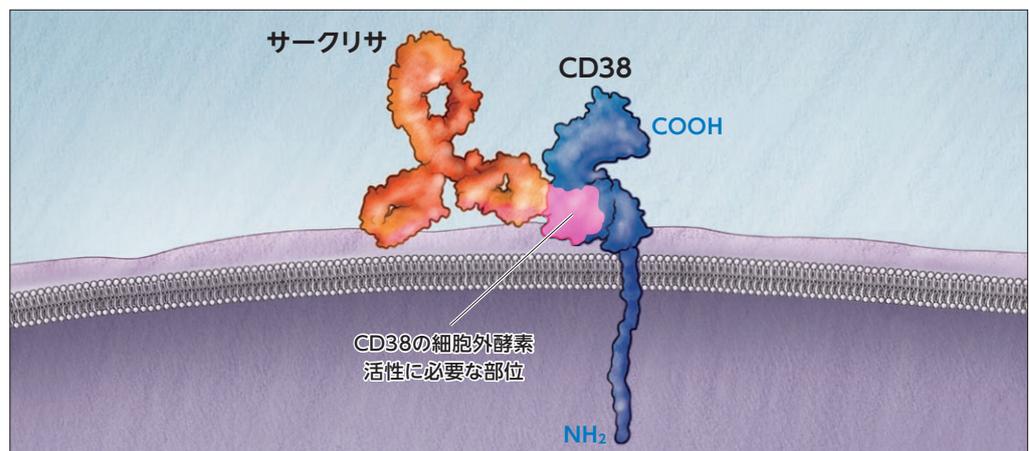
作用機序

サークリサ (イサツキシマブ) は多発性骨髄腫 (MM) 細胞表面に発現するCD38に結合し<sup>26)</sup>、以下の7つの作用により、MM細胞の増殖を抑制した。

- ① 補体や免疫細胞を介さず直接的な細胞死 (アポトーシス) 誘導<sup>26-29)</sup>
- ② 補体依存性細胞傷害 (CDC)<sup>27,28)</sup>
- ③ 抗体依存性細胞傷害 (ADCC)<sup>27,28)</sup>
- ④ 抗体依存性細胞貪食 (ADCP)<sup>30)</sup>
- ⑤ ナチュラルキラー (NK) 細胞を活性化し、IFN- $\gamma$  及びTNF- $\alpha$ の放出を促進し、マクロファージを活性化<sup>31,32)</sup>
- ⑥ 制御性T (Treg) 細胞の抑制とT細胞の活性化<sup>33)</sup>
- ⑦ CD38の細胞外酵素活性 (癌微小環境における免疫応答を抑制するアデノシンの産生につながる<sup>34)</sup>) を阻害することでアデノシン産生経路を阻害<sup>35,36)</sup>



CD38の構造とサークリサの認識部位<sup>25)</sup>



25) Deckert J, et al. Clin Cancer Res. 2014; 20(17): 4574-4583. (サノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。)

※本項では、一部承認外のデータを含む試験を記載していますが、サークリサの承認時には、これらのデータを含む試験成績が評価されました。

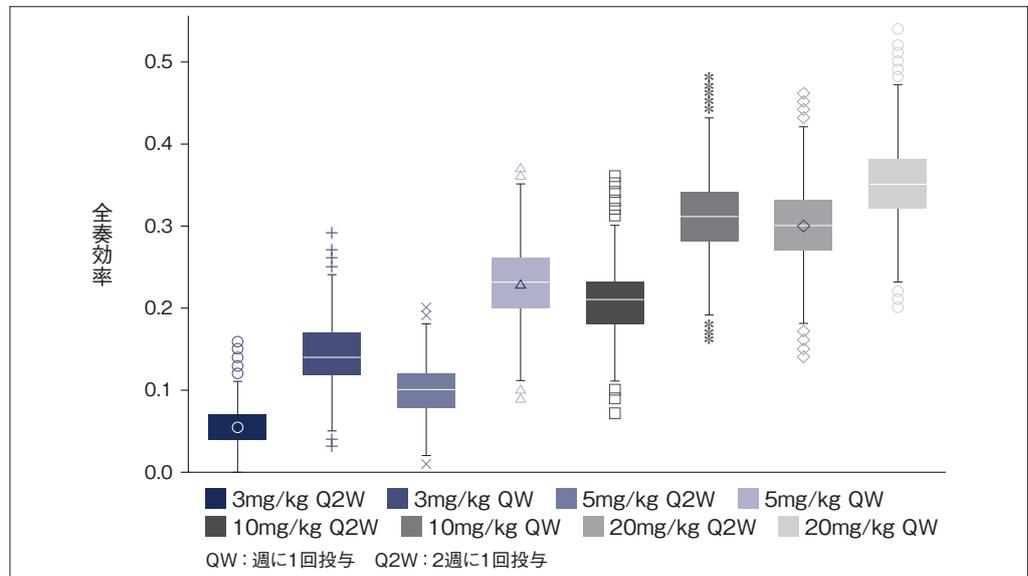
臨床薬理試験

■臨床試験シミュレーションによるサークリサ単剤投与時の全奏効率(ORR)予測【POH0646試験】<sup>37)</sup>

母集団PKモデル(POH0458試験<sup>38)</sup>)及び確立されたPK/PDモデルを用いて、複数の用法及び用量における治療効果を予測した\*。

単剤療法で30%を超えるORR予測値に到達する確率は、10mg/kg QW/Q2W群50%、20mg/kg QW/Q2W群76%であった。

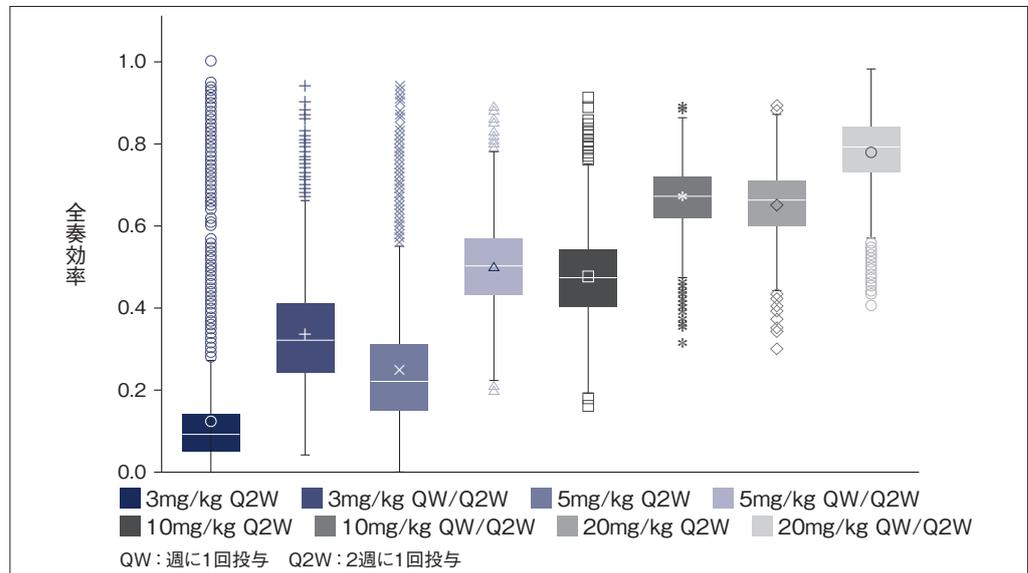
\*多発性骨髄腫及びCD38陽性造血器腫瘍患者100名で、5,000回シミュレーションを行った



■臨床試験シミュレーションによるポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与時のORR予測【POH0651試験】<sup>39)</sup>

母集団PKモデル(POH0458試験<sup>38)</sup>)及び確立されたPK/PDモデルを用いて、複数の用法及び用量における治療効果を予測した\*。ORR予測値は、10mg/kg QW/Q2W群67%、10mg/kg Q2W群47%であった。60%を超えるORR予測値に達する確率は10mg/kg QW/Q2W群83%であった。

\*多発性骨髄腫及びCD38陽性造血器腫瘍患者100名で、5,000回シミュレーションを行った



臨床薬理試験

■ サークリサ単剤投与時、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与時の血清M蛋白量の変化予測<sup>40)</sup>

PK/PDモデルを用いて算出した複数の用法及び用量の血清M蛋白量の変化予測値は以下のとおりであった。

Isa単剤投与時及びIsaPd投与時で複数の用法及び用量にて投与した時の血清M蛋白量の変化予測

		Isa単剤投与時(n=122)		IsaPd投与時(n=31)	
		n	血清M蛋白の変化量中央値(範囲)	n	血清M蛋白の変化量中央値(範囲)
3mg/kg Q2W	8週	91	24.1%(-8.9~139.8)	30	-64.27%(-98.09~46.84)
	12週	73	38.9%(-27.1~266.5)	28	-75.84%(-99.01~9.39)
5mg/kg Q2W	8週	88	14.9%(-33.4~134.9)	30	-66.75%(-98.4~43.78)
	12週	76	28.8%(-45.7~251)	28	-78.16%(-99.22~8.83)
10mg/kg Q2W	8週	91	1.3%(-84.1~123.5)	30	-72.66%(-99.1~31.01)
	12週	77	-4%(-97.2~192.4)	28	-83.93%(-99.65~6.89)
20mg/kg Q2W	8週	94	-30.5%(-99~74.7)	31	-81.46%(-99.72~4.67)
	12週	80	-38.4%(-99.9~107.5)	29	-90.76%(-99.93~81.64)
5mg/kg QW/Q2W	8週	90	7.2%(-72.8~129.5)	30	-70.3%(-98.87~39.63)
	12週	77	10.4%(-84.5~220.1)	28	-81.1%(-99.48~7.84)
10mg/kg QW/Q2W	8週	96	-17.9%(-96.7~93.1)	30	-79.1%(-99.56~-0.98)
	12週	80	-20.9%(-99.3~153.2)	29	-87.7%(-99.85~136.56)
20mg/kg QW/Q2W	8週	94	-52.1%(-100~36.4)	31	-87.9%(-99.93~-4.74)
	12週	82	-60.6%(-100~45.5)	29	-94.5%(-99.99~4.2)

Q2W：2週に1回投与

QW/Q2W：週に1回投与を4回、その後2週に1回投与

【サークリサの効能又は効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

【サークリサの用法及び用量】

〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

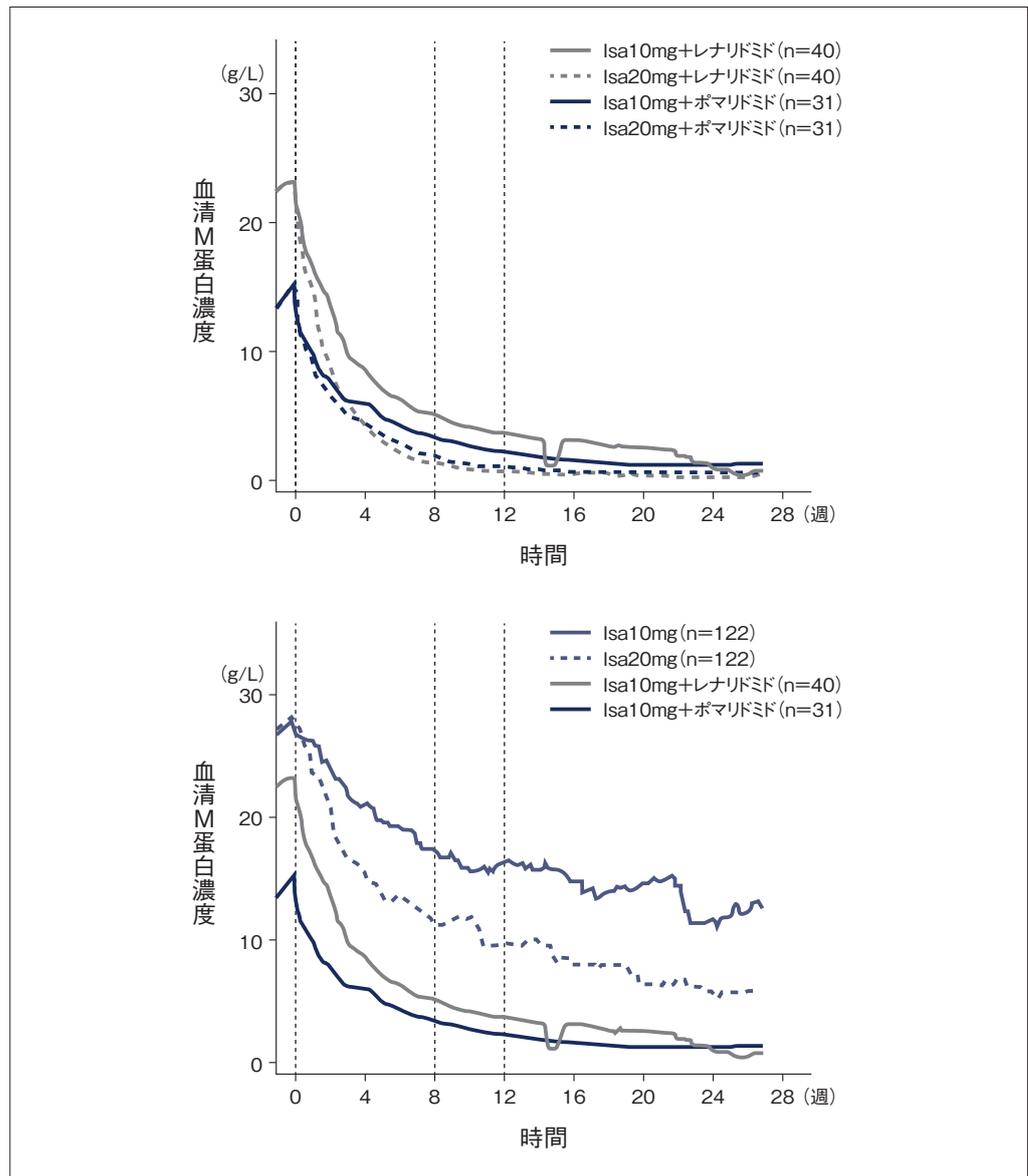
〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回20mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

臨床薬理試験

■ サークリサ単剤投与時、レナリドミド又はポマリドミド併用投与時の血清M蛋白に関する薬物動態/薬力学の関係<sup>8,9,22,41)</sup>

サークリサ (Isa) 単剤又はIsa+他剤 (ポマリドミド又はレナリドミド) 併用投与時の血清M蛋白の時間推移は以下のとおりであった。なお、Isaは週に1回投与を4回、その後2週に1回投与した。



**【サークリサの効能又は効果】**  
 再発又は難治性の多発性骨髄腫  
**【サークリサの用法及び用量】**

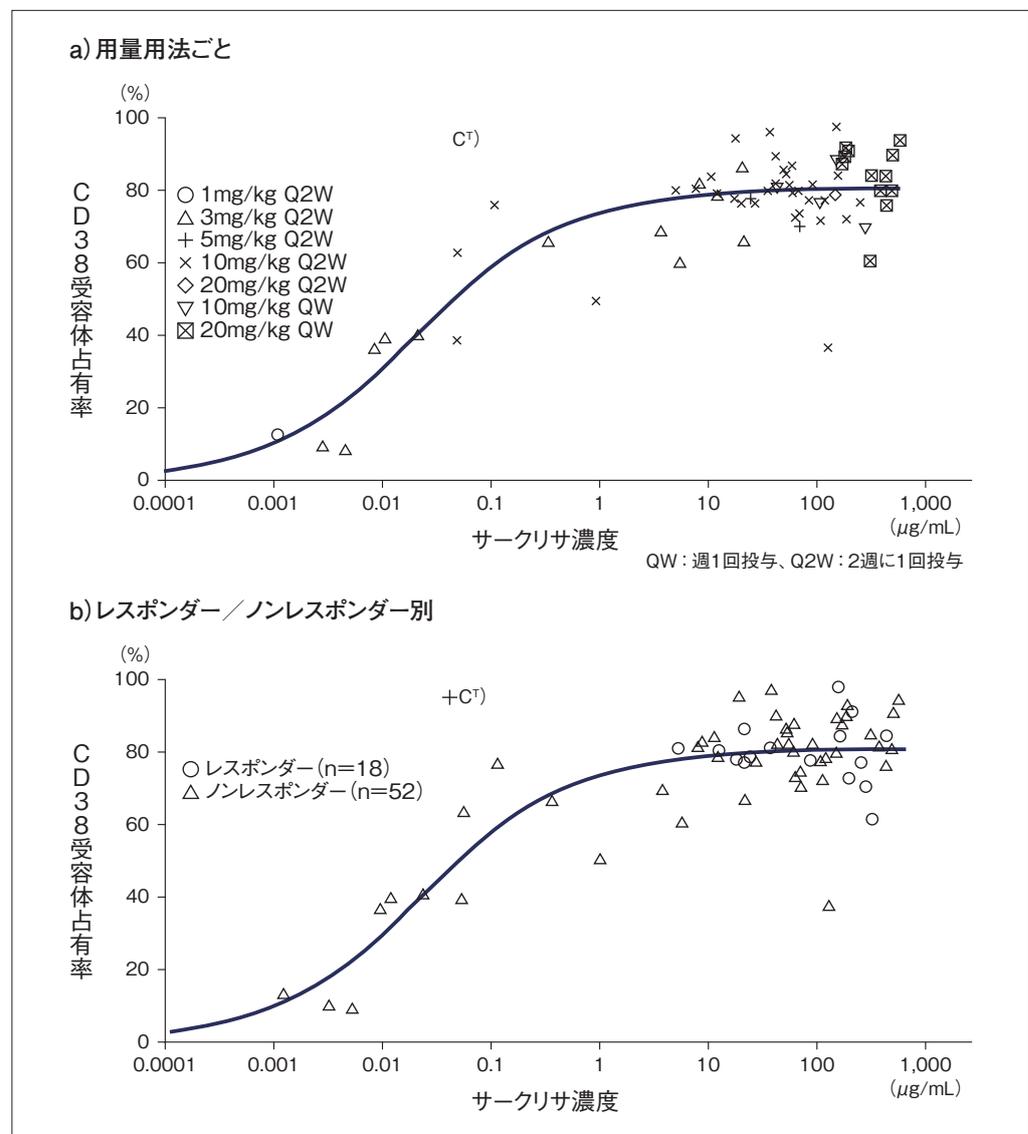
〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉  
 通常、成人にはイサツキシマブ (遺伝子組換え) として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回 (1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回 (1、15日目) 点滴静注する。

〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉  
 通常、成人にはイサツキシマブ (遺伝子組換え) として1回20mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回 (1、8、15、22日目)、2サイクル以降は2週間間隔で2回 (1、15日目) 点滴静注する。

## ■ サークリサによる標的分子占有率に関する薬物動態／薬力学的解析<sup>22,42)</sup>

サークリサ単剤投与試験であるTED10893試験第I相パート<sup>22)</sup>、第II相パートのステージ1<sup>22)</sup>及びTED14154試験パートA<sup>42)</sup>の計70名のデータを用いて、血漿中サークリサ濃度とCD38受容体占有率との関係について、経験的シグモイドE<sub>max</sub>モデルを用いて検討した。結果は以下のとおりであった。

### 標的分子占有率とサークリサ血漿中濃度の関係



## 非臨床試験

■ 生化学的特性(*in vitro*)1) 結合特性<sup>26)</sup>

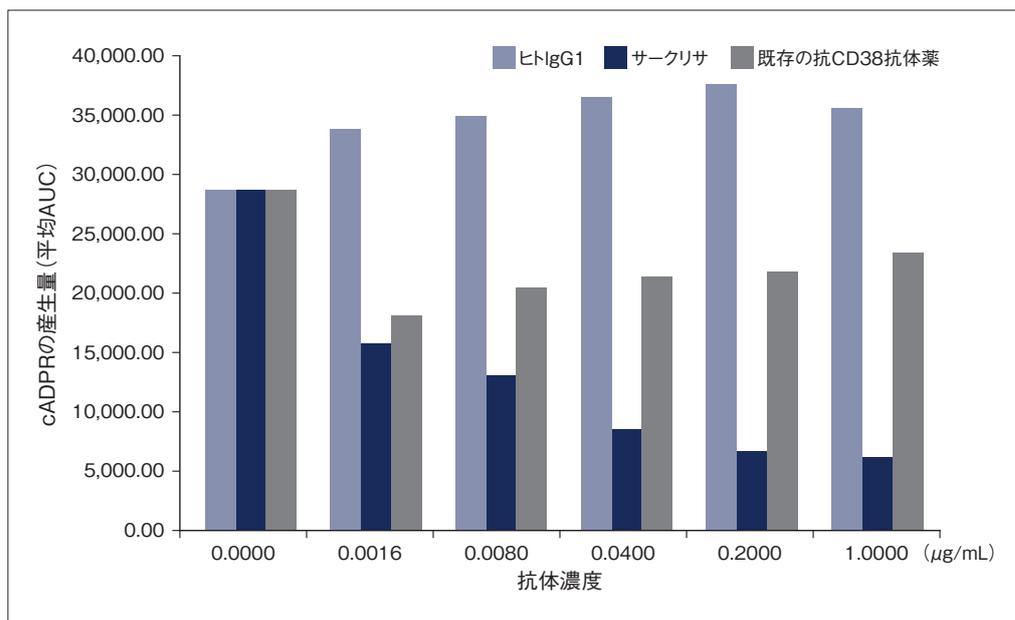
サークリサ (SAR650984) はヒトCD38に特異的に結合し、見かけの解離定数 ( $K_D$ ) は  $0.12\text{nmol/L}$  であった。

2) CD38細胞外酵素活性<sup>35,36)</sup>

サークリサによるCD38酵素活性への影響を調べるため、ニコチンアミドグアニンジヌクレオチド (NGD) からの環状グアニン二リン酸リボース (cGDPR) の産生に対するサークリサの作用を *in vitro* で測定した。その結果cGDPRの産生は、 $20\text{nmol/L}$  のサークリサ存在下でサークリサ非存在下の約12%に低下した<sup>35)</sup>。

● サークリサのCD38酵素活性阻害作用<sup>36)</sup>

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) からの環状アデニン二リン酸リボース (cADPR) の産生に対する作用を、LP-1細胞 (MM細胞株) を終濃度範囲  $0.0016\sim 1.0000\mu\text{g/mL}$  の各抗体とともに10分間培養し、質量分析法より培養液中のcADPRを測定することにより評価した。



## 非臨床試験

■ 腫瘍細胞株に対するサークリサの作用(*in vitro*)

細胞表面のCD38量が233,000～790,000/細胞であるMM細胞株(LP-1、MOLP-8及びNCI-H929)及びその他の種々の造血器腫瘍に由来する細胞株[非ホジキンリンパ腫(NHL)由来Ramos、SU-DHL-8、Daudi、Raji、Namalwa及びWSU-DLCL2、B細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)由来JVM-13、B細胞性急性リンパ性白血病(B-ALL)由来NALM-6、並びにT細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)由来DND-41、TALL-1、MOLT-4、CCRF-CEM]を含む一連の細胞株に対するサークリサのアポトーシス誘導による殺腫瘍細胞作用、CDC、ADCC及びADCPを*in vitro*で評価した<sup>26-30)</sup>。

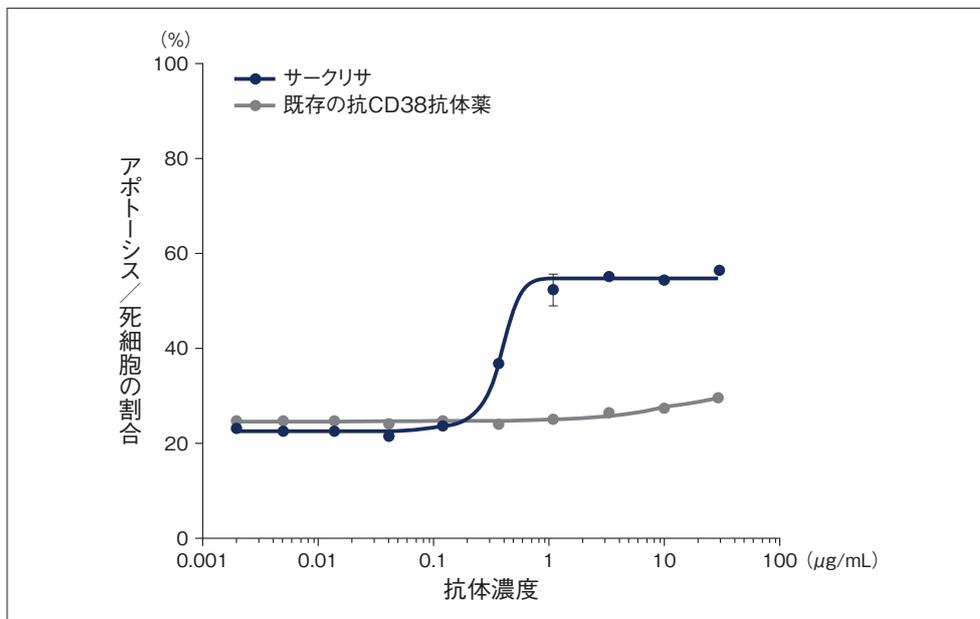
1) アポトーシス誘導作用<sup>26-29)</sup>

腫瘍細胞株を $10^{-8}$  mol/Lのサークリサとともに20時間以上インキュベートした後、フルオレセインイソチオシアネート(FITC)標識アネキシンV(早期アポトーシスのマーカー)を用いてフローサイトメトリーでサークリサによるアポトーシス誘導活性を測定した<sup>27)</sup>。この濃度では、抗原結合が飽和状態にある<sup>26)</sup>。サークリサは検討した計15種類の細胞株のうち7種類に対してアポトーシス誘導活性を示した。その活性は、アネキシンV<sup>+</sup>細胞が10%を超える場合に陽性と判断した。サークリサが活性を示した細胞株は、検討した6種類のNHL細胞株のうちRamos、SU-DHL-8、Daudi、Raji及びNamalwaの5種類、並びにT-ALL細胞株DND-41であった。また、サークリサはB-CLL細胞株JVM-13に対して弱い活性を示した。これらの細胞株におけるアポトーシス誘導活性のEC<sub>50</sub>値を算出するため、サークリサの濃度 $10^{-7}$ ～ $10^{-13}$  mol/Lでアッセイを行った。検討した3種類のMM細胞株LP-1、MOLP-8及びNCI-H929のうち、サークリサによるアポトーシスがみられたのはMOLP-8のみであり、アネキシンV<sup>+</sup>細胞百分率は29%であった。サークリサによるアポトーシス誘導に対して最も感受性が高かった細胞株は、NHL細胞株SU-DHL-8及びT-ALL細胞株DND-41であり、アネキシンV<sup>+</sup>細胞百分率はそれぞれ88及び56%、EC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.03及び0.10 nmol/Lであった<sup>27,28)</sup>。

## 非臨床試験

アポトーシス誘導活性の比較<sup>29)</sup>

RPMI-8226.CD38細胞(MM細胞株)をサークリサあるいは既存の抗CD38抗体薬の存在下で培養後、アネキシンV-FITCで染色し、フローサイトメーターでアネキシンV陽性細胞を測定した。

2) 補体依存性細胞傷害(CDC)<sup>27,28)</sup>

ヒト補体存在下で各細胞をサークリサとともに2時間インキュベートした後、生存細胞の百分率を測定することにより評価した。生存細胞はAlamar blue 試薬を用いて検出し、溶解率は100から生存率を減じることにより、サークリサのCDC活性を算出した<sup>27)</sup>。検討した3種類のMM細胞株LP-1、MOLP-8及びNCI-H929のうち、LP-1及びMOLP-8の2種類でサークリサによるヒト補体を介した細胞溶解が認められ、細胞溶解率はそれぞれ82%及び62%、EC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.18及び1.53nmol/L(27.3及び228.2ng/mL)であった。サークリサによるCDC作用に対して最も感受性が高かった細胞株はT-ALL細胞株DND-41であり、ヒト補体を介した最大細胞溶解率は93%、EC<sub>50</sub>値は0.11nmol/L(16ng/mL)であった<sup>28)</sup>。

3) 抗体依存性細胞傷害(ADCC)<sup>27,28)</sup>

新鮮精製ヒトNK細胞(エフェクター)によるADCCの誘導を、乳酸脱水素酵素の放出を測定することにより評価した。腫瘍細胞(標的)をエフェクター:標的(E:T)比3:1又は4:1でサークリサとともに4時間インキュベートした<sup>27)</sup>。サークリサは、検討したほとんどの腫瘍細胞株に対して精製ヒトNK細胞を介したADCC活性を示した。サークリサによるNK細胞を介した最大溶解率は細胞株に応じて27~100%であり、EC<sub>50</sub>値は0.7~50.8pmol/L(0.10~7.61ng/mL)であった。MM細胞株LP-1、MOLP-8及びNCI-H929でのサークリサによるNK細胞を介した最大溶解率はそれぞれ37、28及び27%であり、EC<sub>50</sub>値はそれぞれ13.5、1.1及び50.8pmol/L(2.02、0.16及び7.61ng/mL)であった。サークリサによるADCC活性に対して最も感受性が高かった細胞株はNHL細胞株Ramosであり、NK細胞を介した最大溶解率は97%、EC<sub>50</sub>値は3.2pmol/L(0.48ng/mL)であった<sup>28)</sup>。

## 非臨床試験

4) 抗体依存性細胞貪食(ADCP)<sup>30)</sup>

緑色蛍光色素PKH67で標識したMM細胞株LP-1及びMOLP-8並びにNHL細胞株SU-DHL-8(標的)の単球細胞株THP-1(エフェクター)による貪食を評価するため、E:T比3:1でサークリサとともに1~2時間インキュベートした後、フローサイトメトリーで測定し、PKH67とCD14の二重標識陽性細胞の百分率を算出した。

サークリサ(C1P1F1製剤:バッチ番号C1042236、標準条件の5°Cで保管、C1P2F2製剤:バッチ番号C1045566、5°Cで保管又は25°Cの苛酷条件で3ヵ月間保管)は1 $\mu$ g/mLでTHP-1細胞によるADCPを誘導し、LP-1、MOLP-8及びSU-DHL-8に対する殺細胞率は、対照がそれぞれ9.5、10.9及び6.3%であったのに対し、それぞれ33.9~35.0%、54.1~58.6%及び55.1~56.2%であった。

●各種細胞株に対するサークリサの*in vitro*活性(まとめ)

細胞株	CD38の 発現	アポトーシス 促進性活性		補体依存性 細胞傷害 (CDC)		抗体依存性 細胞傷害 (ADCC)		抗体依存性 細胞貪食 (ADCP) <sup>b)</sup>
	1,000細胞 あたりの 抗体結合数	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	最大アネキ シンV <sup>+</sup> 細胞率 <sup>c)</sup>	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	最大 溶解率	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ mol/L)	最大 溶解率	最大 貪食率
LP-1	487 <sup>a)</sup>	—	—	0.18 <sup>a)</sup>	82 <sup>a)</sup>	13.5 <sup>a)</sup>	37 <sup>a)</sup>	33.9
MOLP-8	790 <sup>a)</sup>	ND <sup>a)</sup>	29 <sup>a)</sup>	1.53 <sup>a)</sup>	62 <sup>a)</sup>	1.1 <sup>a)</sup>	28 <sup>a)</sup>	58.2
NCI-H929	233 <sup>a)</sup>	—	—	—	—	50.8 <sup>a)</sup>	27 <sup>a)</sup>	ND
Ramos	255 <sup>a)</sup>	0.01 <sup>d)</sup>	30 <sup>d)</sup>	0.17 <sup>d)</sup>	23 <sup>d)</sup>	3.2 <sup>d)</sup>	97 <sup>d)</sup>	—
SU-DHL-8	220 <sup>a)</sup>	0.03 <sup>d)</sup>	88 <sup>d)</sup>	1.61 <sup>d)</sup>	27 <sup>d)</sup>	2.1 <sup>d)</sup>	82 <sup>d)</sup>	—
DND-41	612 <sup>a)</sup>	0.1 <sup>d)</sup>	56 <sup>d)</sup>	0.11 <sup>d)</sup>	93 <sup>d)</sup>	1.5 <sup>d)</sup>	58 <sup>d)</sup>	—

a) IMV23-012試験;

b) ONVT0117試験;

c) アネキシンV<sup>+</sup>細胞が10%以上の場合に陽性とする;

d) IMV23-014試験

EC<sub>50</sub>, 50%効果濃度; ND, 未決定

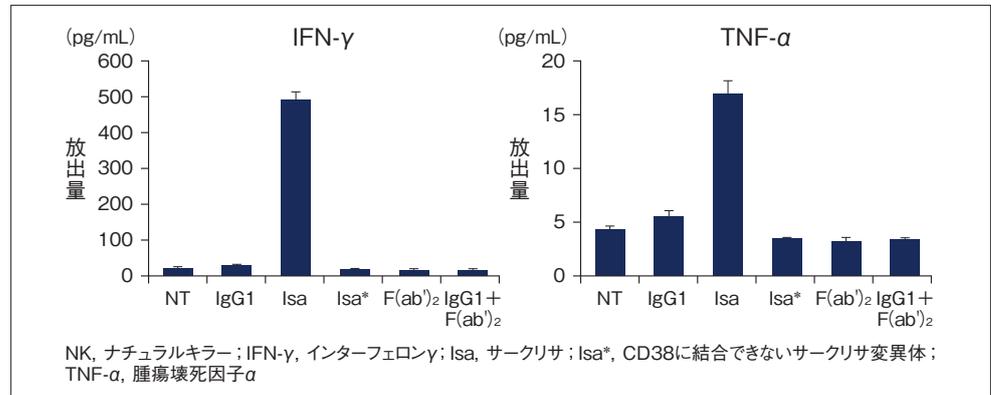
非臨床試験

■ サークリサの免疫細胞への作用(*in vitro*)

1) ヒトNK細胞に対するサークリサの作用(*in vitro*)<sup>31)</sup>

健康ドナーの末梢血から新鮮単離したヒトナチュラルキラー (NK) 細胞をサークリサで24時間処理した後、インターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 及び腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の放出を定量分析した。Isa\* (H鎖可変領域 [VH] にY101K及びY102Eのアミノ酸置換を有する、CD38に結合できないサークリサ変異体)、F(ab')<sub>2</sub> (CD16に結合できないサークリサ変異体) 及びIgG1を対照として用いた。サークリサにより誘導されたIFN- $\gamma$  及びTNF- $\alpha$  の放出量は、非処理又はIgG処理NK細胞の放出量よりも多かった。また、F(ab')<sub>2</sub> 単独ではサイトカイン放出を誘発しなかった。これらのデータから、サークリサはCD38<sup>+</sup> 標的腫瘍細胞非存在下でNK細胞を活性化することが示され、サークリサのFc部分が活性化に必要であることが示された。

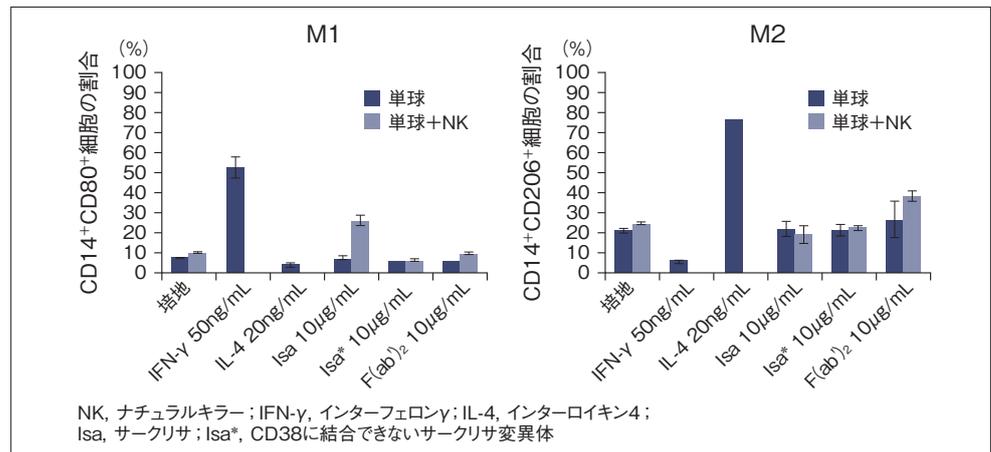
サークリサに誘導され初代NK細胞から放出されたIFN- $\gamma$  及びTNF- $\alpha$



2) ヒト単球に対するサークリサの作用(*in vitro*)<sup>32)</sup>

ヒト初代単球のみをサークリサで処理したとき、M1 (炎症惹起型マクロファージ) 極性化マーカーであるCD80は増加しなかった。しかし、初代単球と同じドナー由来のNK細胞を共培養して10 $\mu$ g/mLのサークリサで処理すると、CD80<sup>+</sup> 単球の百分率が上昇し、これはNK細胞によるIFN- $\gamma$  放出に起因するものと考えられた (左図)。単球を単独又はNK細胞存在下で培養したときのいずれにおいても、サークリサはM2 (炎症抑制型マクロファージ) 極性化マーカーであるCD206を誘導しなかった (右図)。

ヒト単球M1/M2極性化に対するサークリサの作用

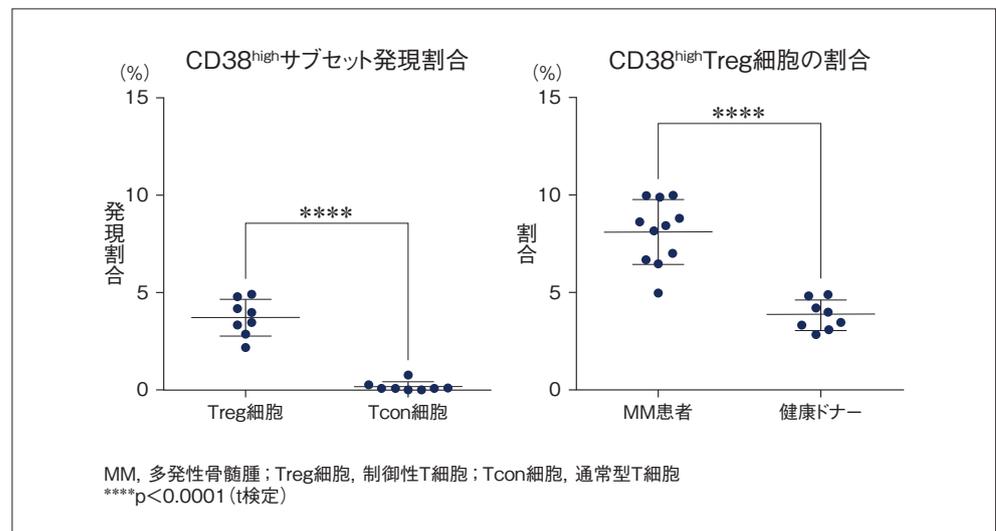


非臨床試験

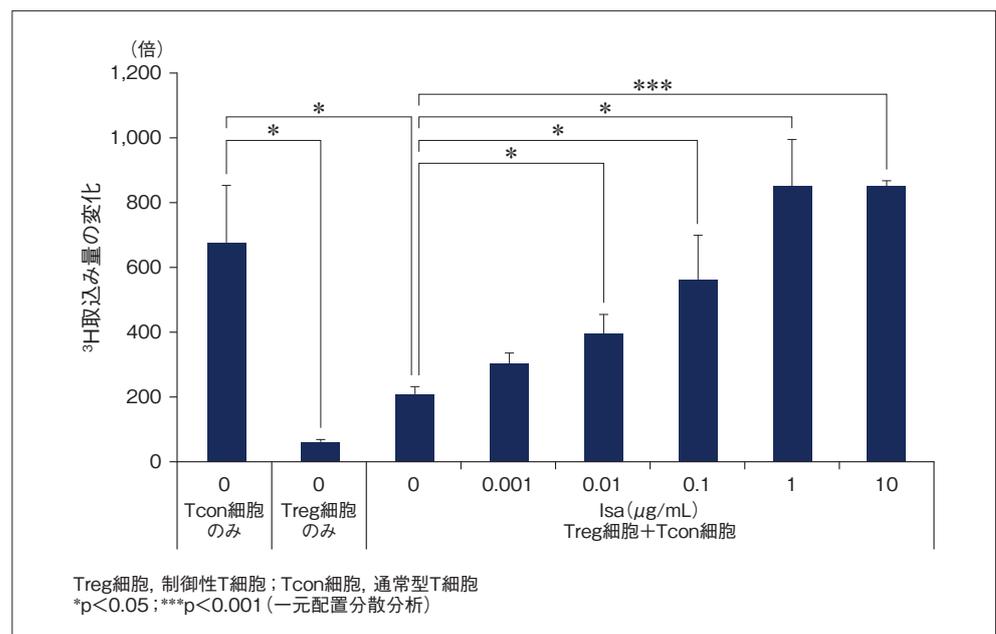
3)制御性T細胞に対するサークリサの作用(*in vitro*)<sup>33)</sup>

制御性T (Treg) 細胞及び通常型T (Tcon) 細胞は、いずれもCD38を発現している。健康ドナー由来末梢血単核球 (PBMC) (n=8) において、Tcon細胞よりTreg細胞の方がCD38<sup>high</sup>サブセットの占める割合が大きかった。MM患者由来PBMC (n=11) では、正常ドナー由来PBMC (n=8)と比較してCD38<sup>high</sup>Treg細胞がより多かった。また、MM患者由来Treg細胞は自己Tcon細胞の増殖を抑制した。なお、Tcon細胞の増殖の回復がみられた。

健康ドナー由来Treg細胞とTcon細胞におけるCD38<sup>high</sup>サブセット発現割合(左図)及びMM患者と健康ドナーにおけるCD38<sup>high</sup>Treg細胞の割合(右図)



Treg細胞によるTcon細胞増殖抑制に対するサークリサの作用



※Treg細胞：免疫応答を抑える機能を持つT細胞であり、癌細胞に対する免疫応答を抑制することで癌の成長を助けると考えられている  
Tcon細胞：末梢血やリンパ組織に多くみられる通常型のT細胞

## 非臨床試験

**■ MM患者由来初代細胞に対するサークリサの作用  
(*ex vivo*)<sup>43)</sup>**

再発MM患者及び新たに診断されたMM患者から採取した骨髓穿刺液を用いて、自己血漿及び自己マクロファージの存在下又は非存在下でサークリサのアポトーシス促進作用を評価した。単核細胞を密度勾配 (Ficoll) により単離し、24ウェル培養プレートに2測定分移した ( $1 \times 10^6$  cells/well)。細胞を100  $\mu$ g/mLサークリサの存在下又は非存在下で18時間インキュベートした。

CD38<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup>細胞集団におけるアネキシンV<sup>+</sup>細胞の百分率をフローサイトメトリーで測定することにより、殺細胞作用を評価した。アネキシンV<sup>+</sup>細胞百分率がベース時と比較して20%以上上昇する場合を陽性とし、10%以上20%未満上昇する場合を中等度陽性とした。

自己血漿及び自己マクロファージの非存在下において、サークリサは検討した7検体のうち4検体で抗MM作用(アネキシンV<sup>+</sup>細胞が28~40%増加)を示し、その他の3検体で中等度陽性反応(アネキシンV<sup>+</sup>細胞が14~16%増加)を示した。

自己血漿及び自己マクロファージの存在下において、サークリサはMM検体2検体のうち1検体で殺細胞促進作用を示した。

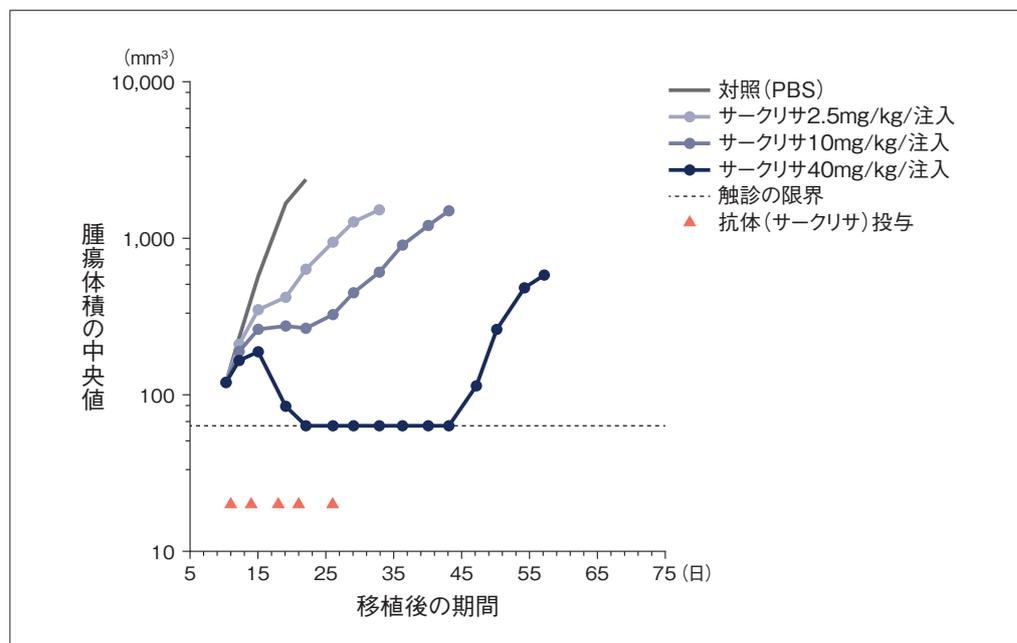
非臨床試験

■ サークリサの抗腫瘍作用(マウス)<sup>44)</sup>

SU-DHL-8腫瘍担がん重症複合免疫不全(SCID)マウスを用いて、サークリサの薬理的抗腫瘍作用を検討した。マウスを4つの群に分け、対照の溶媒[リン酸緩衝生理食塩液(PBS)]あるいはサークリサを2.5、10又は40mg/kgの用量で計5回、腫瘍細胞移植後11、14、18、21及び26日に静脈内投与した。

各群について腫瘍体積中央値を算出し、結果を移植後日数に対して片対数プロットしたところ、下記に示すとおりであった。サークリサは検討した全ての用量で作用を示し、40、10及び2.5mg/kgの用量におけるlog[cell kill]は全体でそれぞれ4.9、2.6及び1.2であり、19日目の腫瘍増殖抑制率(T/C) [(薬物投与群の各試験日における腫瘍体積中央値)/(対照群の各試験日における腫瘍体積中央値)×100]はそれぞれ5.0%、14.6%及び25.1%であった。

SCIDマウスを用いたサークリサの抗腫瘍作用

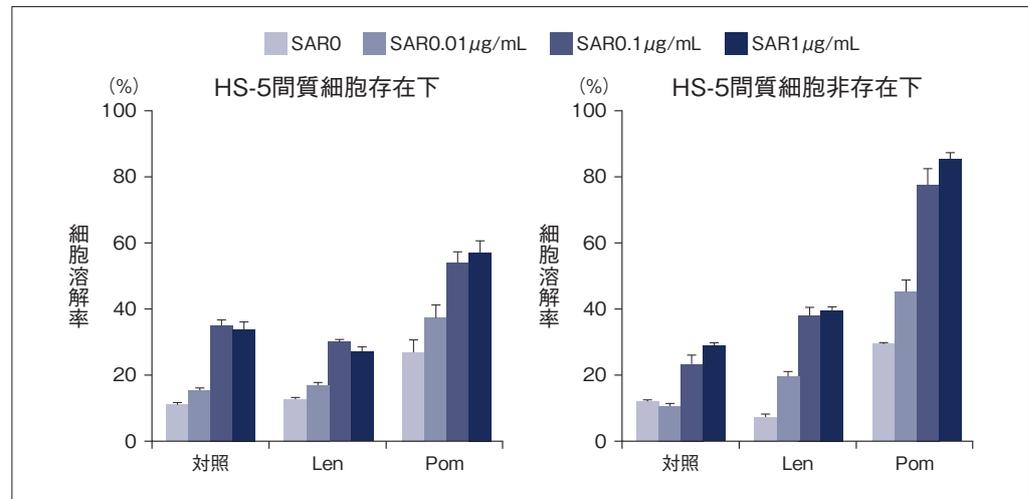


非臨床試験

■ サークリサ+ポマリドミド併用による抗腫瘍効果  
(*in vitro*、*ex vivo*)<sup>45)</sup>

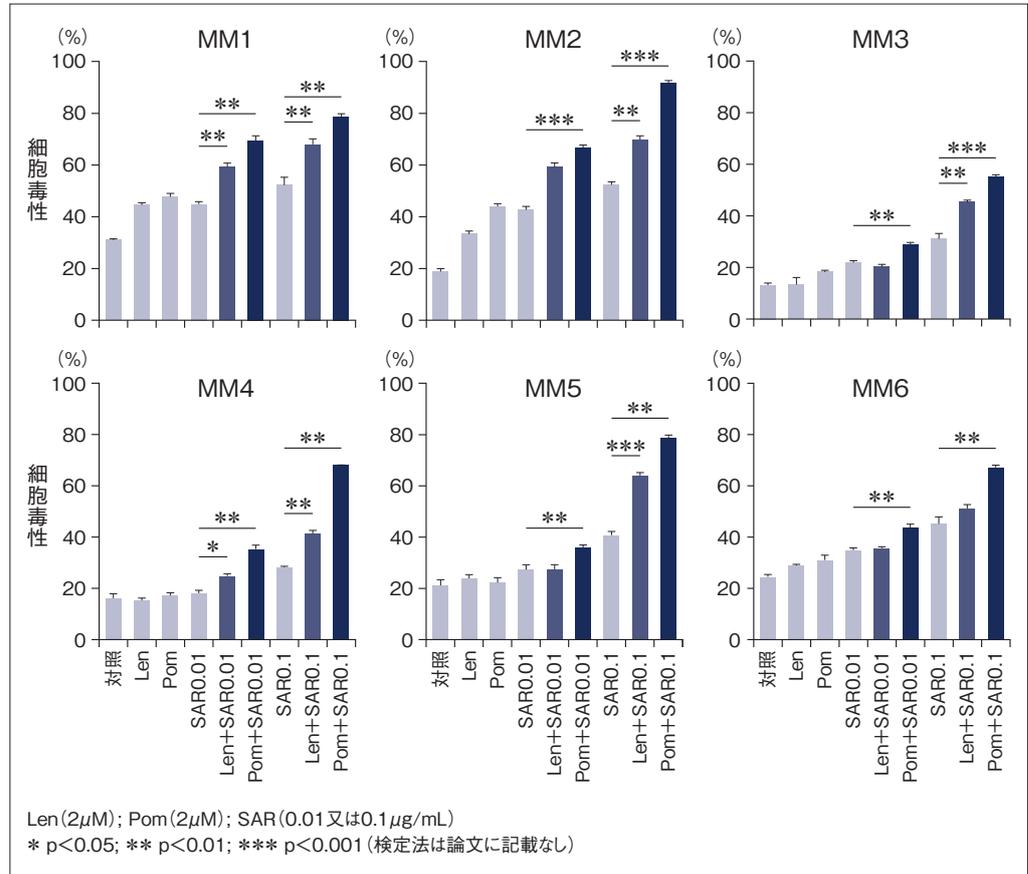
*In vitro*試験において、サークリサとポマリドミドの併用により、サークリサ単剤投与時と比較した。

HS-5間質細胞存在下又は非存在下における、ポマリドミド(Pom)/レナリドミド(Len)前処理PBMCによる、サークリサ(SAR)濃度依存性MM1S細胞溶解(*in vitro*)



非臨床試験

ポマリドミド(Pom)/レナリドミド(Len)感受性患者(MM1及び2)又は耐性患者(MM3~6)由来のMM細胞におけるPom/Len併用サークリサ(SAR)による細胞毒性(ex vivo)

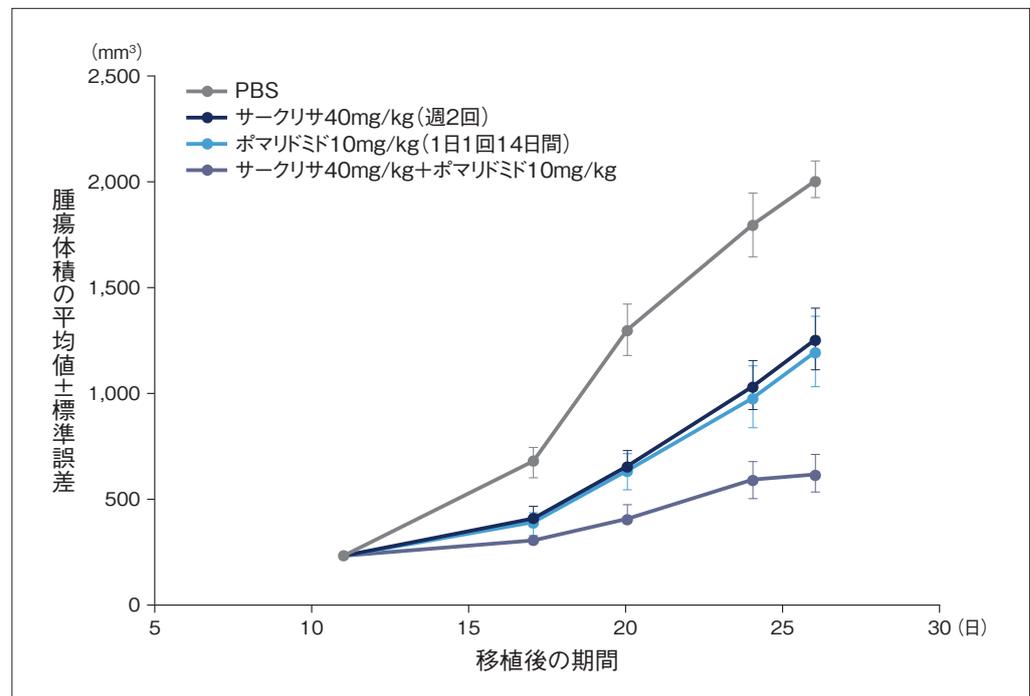


非臨床試験

■ サークリサ+ポマリドミド併用による抗腫瘍効果 (マウス)<sup>46)</sup>

MM細胞MOLP-8のマウス異種移植モデルを用いた*in vivo*試験において、サークリサとポマリドミドの併用を、サークリサ単剤(T/C=56%)及びポマリドミド単剤(T/C=46%)と比較した。結果は以下のとおりであった。

MOLP-8 MMマウス異種移植モデル\*を用いたサークリサ単独又はポマリドミド併用による抗腫瘍作用



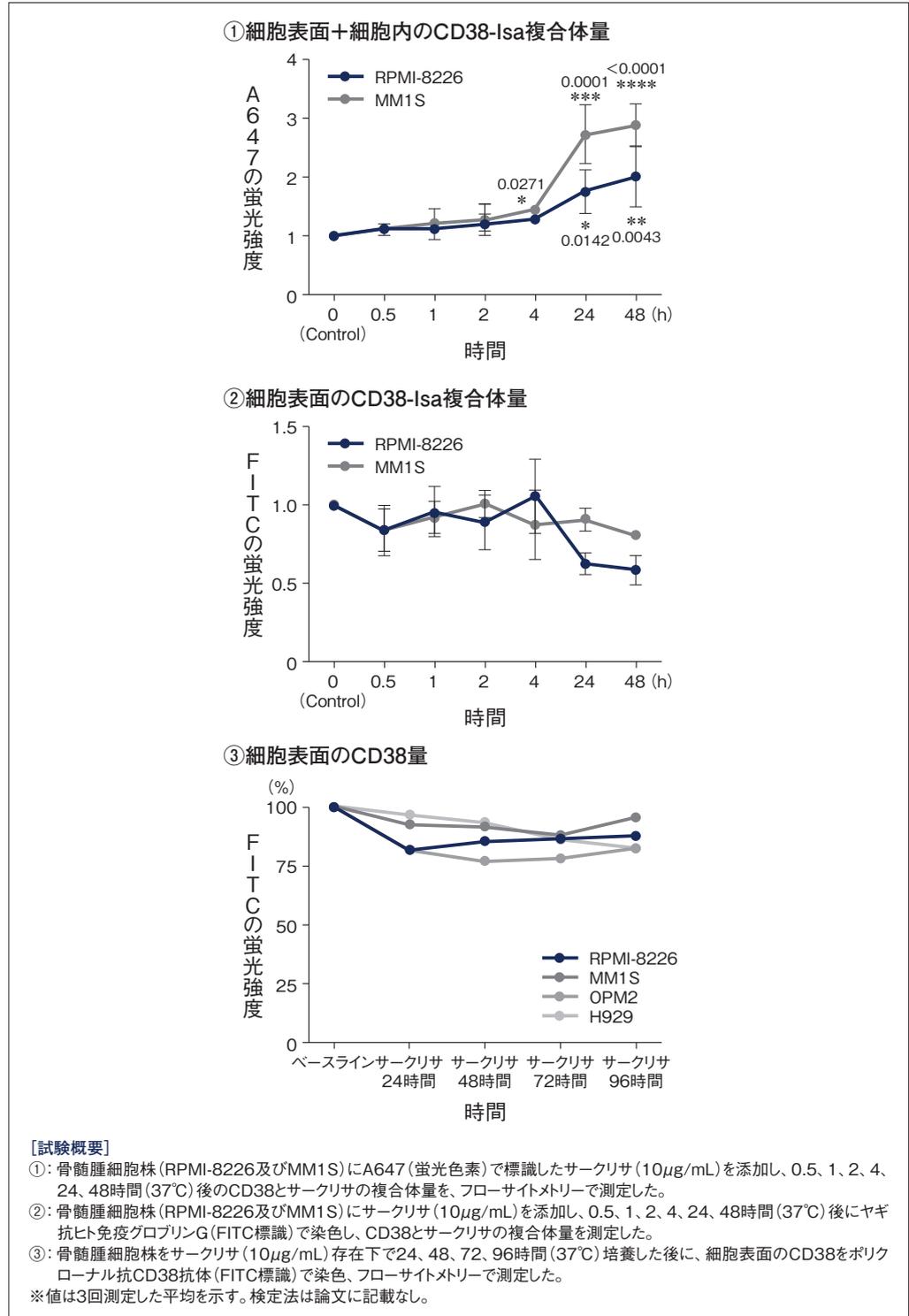
\*MOLP-8腫瘍(50%マトリゲル基底膜マトリックスで調製した細胞 $3 \times 10^6$  cells)を皮下移植した雌NOD SCID $\gamma$  (NSG) マウス(8匹/群)に、溶媒(PBS)、サークリサ(40mg/kgを週2回、計5回静脈内投与)、ポマリドミド(10mg/kgを1日1回、14日間腹腔内投与)又はサークリサ+ポマリドミドの投与を行った。試験期間中、腫瘍体積を定期的に測定した。体重は毎日測定した。

非臨床試験

■ サークリサ投与後のCD38発現量の変化(*in vitro*)<sup>47)</sup>

サークリサ (Isa) 投与後の骨髄腫細胞におけるCD38発現量を調べるため、細胞全体及び細胞表面のCD38-Isa複合体量を測定した。結果は以下のとおりであった。

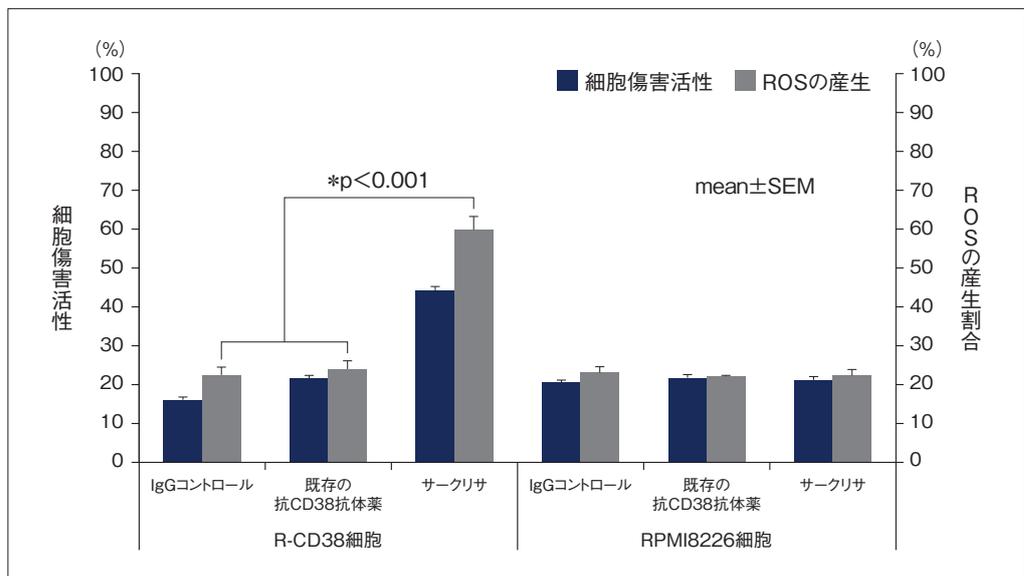
サークリサ投与後のCD38発現量の変化



非臨床試験

■ サークリサ投与による活性酸素種(ROS)の産生及び細胞傷害活性の誘導(*in vitro*)<sup>45)</sup>

ROSはリソソームを介した非アポトーシス細胞死に重要な役割を果たす。そこで、CD38過剰発現細胞(R-CD38細胞)とCD38低発現細胞(RPMI8226細胞)を各抗体(IgGコントロール、既存の抗CD38抗体薬及びサークリサ、各10 $\mu$ g/mL)で処理した後、フローサイトメトリーにてROSの産生(ジヒドロエチジウム陽性細胞)及び細胞傷害活性(ヨウ化プロピジウム陽性細胞)を測定した。陽性コントロールには200 $\mu$ Mのt-ブチルヒドロペルオキシドを用いた。結果は以下のとおりであった。\*検定法は論文に記載なし。



### 安全性 薬理試験

適切な動物種がないため、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン(ICH S9ガイドライン)<sup>48,49)</sup>に従った*in vitro*又は*in vivo*安全性薬理試験は実施しなかった。ただし、カニクイザルは薬理反応を示す動物種ではないものの、一部の安全性薬理評価項目は、カニクイザルを用いたサークリサのGLP適用週1回反復静脈内投与毒性試験で評価した。この試験において、サークリサに関連するECGパラメータ、血圧、肉眼的行動プロファイル(体温を含む)及び呼吸機能の変化は、試験最高用量の100mg/kg/週まで認められなかった<sup>50)</sup>。

### 毒性試験

#### ■ 単回投与毒性試験

サークリサの毒性評価に適切な動物種がないため、単回投与毒性試験は実施しなかった。

#### ■ 反復投与毒性試験<sup>50)</sup>

サークリサの標的外及び非特異的な一般毒性を評価するため、カニクイザルを用いて反復(週1回3週間)静脈内投与毒性試験を実施した。サークリサ20、50、100mg/kg/週をカニクイザルに週1回、3週間反復静脈内投与したところ、いずれのサル及び検査項目においても、サークリサに関連した所見は認められなかった。

#### ■ 遺伝毒性試験

バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン[ICH S6(R1)ガイドライン]<sup>51)</sup>によると、バイオテクノロジー応用医薬品には、低分子医薬品について通常実施される標準的な遺伝毒性試験は適切ではない。また、サークリサのようなモノクローナル抗体については、DNAや他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくい。以上のことから、サークリサについての遺伝毒性試験は実施しなかった。

#### ■ がん原性試験

サークリサは進行がん患者の治療を目的としたバイオテクノロジー応用医薬品であることから、ICH S9ガイドライン<sup>52)</sup>に基づき、がん原性試験は実施しなかった。

#### ■ 生殖発生毒性試験

サークリサは進行がん患者の治療を目的としたバイオテクノロジー応用医薬品であることから、ICH S9ガイドライン<sup>52)</sup>によると、生殖発生毒性試験のうち胚・胎児毒性の評価が必要とされる。しかしサークリサの場合、非臨床安全性評価に適切な動物種がないため、胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。

## 毒性試験

## ■ 局所刺激性試験

1) ウサギにおける局所刺激性<sup>53)</sup>

雌のニュージーランドホワイトウサギを用いて、サークリサ (C1P1F1) を単回静脈内 (予定臨床経路)、動脈内・筋肉内・皮下・静脈周囲 (偶発的に生じる可能性がある予定外の経路) 投与したときの局所刺激性を評価するための試験を実施した。いずれの投与経路においても、サークリサに関連した一般状態及び体重の変化はみられず、投与部位に被験物質に関連した肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。

2) カニクイザルにおける局所刺激性<sup>50)</sup>

カニクイザルを用いたGLP適用の反復投与毒性試験の一環として、サークリサ (C1P2F2) の局所刺激性を評価した。この試験では、試験最高濃度である20mg/mLまでのいずれの用量においても、投与部位に被験物質に関連した肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。

## ■ その他の毒性試験

1) ヒトの血漿及び全血を用いた *in vitro* 血液適合性及び溶血性試験<sup>54)</sup>

サークリサについて、ヒトの血漿及び全血を用いた *in vitro* 血液適合性及び溶血性試験を実施した。ヒト全血において溶血作用はみられず、サークリサは、血中又は血漿中最終濃度である2.5mg/mL (試験最高濃度：サークリサ溶液5mg/mLに相当) までの濃度で、ヒト血漿への適合性が認められた。

## 2) 薬物乱用性の評価

サークリサの依存性及び乱用性を示唆する証拠は認められなかったことから、サークリサについて独立した薬物乱用性試験は実施しなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イサツキシマブ(遺伝子組換え)

化学名：該当しない。

イサツキシマブ：分子式 $C_{6456}H_{9938}N_{1702}O_{2026}S_{44}$   
分子量145,223.03(蛋白質部分、4本鎖)

イサツキシマブL鎖：分子式 $C_{1036}H_{1596}N_{276}O_{334}S_7$ 、分子量23,485.86

イサツキシマブH鎖：分子式 $C_{2192}H_{3377}N_{575}O_{679}S_{15}$ 、分子量49,129.69

性状：本品を肉眼で観察するとき、この液の濁りの度合いは濁りの比較液Ⅲ以下であり、その色は色の比較液6より濃くない。

構造式：

イサツキシマブのL鎖及びH鎖のアミノ酸配列と糖鎖構造

L鎖のアミノ酸配列：

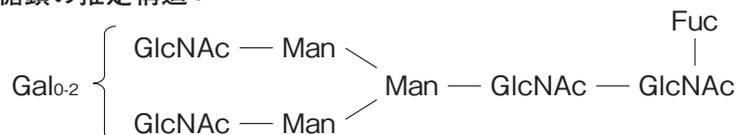
DIVMTQSHLS	MSTSLGDPVS	ITCKASQDVS	TVVAWYQQKP	GQSPRRLIYS
ASYRYIGVPD	RFTGSGAGTD	FTFTISSVQA	EDLAVYYCQQ	HYSPPYTFGG
GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖のアミノ酸配列：

QVQLVQSGAE	VAKPGTSVKL	SCKASGYTFT	DYWMQWVKQR	PGQGLEWIGT
IYPGDGDTGY	AQKFQGKATL	TADKSSKTVY	MHLSSLASED	SAVYYCARGD
YYGSNSLDYW	GQGTSVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS	WNSGALTSKV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS	NTKVDKKEVP	KSCDKTHTCP	PCPAPELLGG	PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP	EVTQVVDVVS	HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQYN
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKA	LPAPIEK TIS	KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE	LTKNQVSLTCT	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTTPPV
LDSDGSFFLY	SKLTVDKSRW	QQGNVFSCSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSPGK

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N300：糖鎖結合；H鎖K450：部分的プロセシング；  
L鎖C214-H鎖C223、H鎖C229-H鎖C229、H鎖C232-H鎖C232：鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



## 製剤学的事項

■ 製剤の各種条件下における安定性<sup>55)</sup>

試験	製剤規格	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	100mg	5±3℃	36ヵ月	無色ガラス製バイアル 及びゴム栓	規格内
	500mg				
光安定性試験	100mg	総照度120万lx・hr以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上		無色ガラス製バイアル 及びゴム栓	純度の低下及び分子 変化体の増加が認め られた。
	500mg				

試験項目：性状、pH、純度、含量等

取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
 貯 法：2～8℃で保存  
 有効期間：36ヵ月  
 外箱開封後は遮光して保存すること。

包 装

〈サークリサ® 点滴静注100mg〉

5mL×1バイアル

〈サークリサ® 点滴静注500mg〉

25mL×1バイアル



関連情報

	サークリサ® 点滴静注 100mg	サークリサ® 点滴静注 500mg
承認番号	30200AMX00511000	30200AMX00512000
承認年月	2020年6月	
薬価基準収載年月	2020年8月	
販売開始年月	2020年8月	
用法及び用量追加年月	2021年11月 (ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与、デキサメタゾン併用投与又は単独投与)	
国際誕生年月	2020年3月	
再審査期間満了年月	8年(2028年6月満了)	
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	

主要文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(EFC14335/ICARIA-MM)[承認時評価資料].
- 2) Attal M, et al. Lancet. 2019; 394(10214): 2096-2107.
- 3) Richardson PG, et al. Lancet Oncol. 2022; 23(3): 416-427.
- 4) Schjesvold FH, et al. Haematologica. 2021; 106(4): 1182-1187.
- 5) Dimopoulos MA, et al. Leukemia. 2021; 35(2): 562-572.
- 6) Harrison SJ, et al. Br J Haematol. 2021; 194(1): 120-131.
- 7) Bringhen S, et al. Leuk Res. 2021; 104: 106576.
- 8) 社内資料：海外第Ib相試験(TCD14079ノートA)[承認時評価資料].
- 9) 社内資料：海外第Ib相試験(TCD14079ノートB)[承認時評価資料].
- 10) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(EFC15246/IKEMA試験)[承認時評価資料].
- 11) Moreau P, et al. Lancet. 2021; 397(10292): 2361-2371.
- 12) Martin T, et al. Blood Adv. 2022; 6(15): 4506-4515.
- 13) Martin T, et al. Blood Cancer J. 2023; 13(1): 72.
- 14) Capra M, et al. Haematologica. 2022; 107(6): 1397-1409.
- 15) Martin T, et al. Haematologica. 2022; 107(10): 2485-2491.
- 16) Dimopoulos MA, et al. Am J Hematol. 2023; 98(1): E15-E19.
- 17) Martin TG, et al. Transplant Cell Ther. 2023; 29(2): 134.e1-134.e7.
- 18) Kawano Y, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023; 23(10): e360-e367.
- 19) 社内資料：国内第I/II相試験(TED14095)[承認時評価資料].
- 20) Sunami K, et al. Cancer Sci. 2020; 111(12): 4526-4539.
- 21) Sunami K, et al. Hematol Oncol. 2023; 41(3): 442-452.
- 22) 社内資料：海外第I/II相試験(TED10893)[承認時評価資料].
- 23) Dimopoulos M, Blood. 2021; 137(9): 1154-1165.
- 24) 社内資料：母集団薬物動態解析(POH0503).
- 25) Deckert J, et al. Clin Cancer Res. 2014; 20(17): 4574-4583.
- 26) 社内資料：非臨床薬理試験(IMV23-011).
- 27) 社内資料：非臨床薬理試験(IMV23-012).
- 28) 社内資料：非臨床薬理試験(IMV23-014).
- 29) 社内資料：非臨床薬理試験(ONVT0124).
- 30) 社内資料：非臨床薬理試験(ONVT0117).
- 31) 社内資料：非臨床薬理試験(ONVT0152).
- 32) 社内資料：非臨床薬理試験(ONVT0150).
- 33) Feng X, et al. Clin Cancer Res. 2017; 23(15): 4290-4300.
- 34) Sek K, et al. Int J Mol Sci. 2018; 19(12): 3837-3859.
- 35) 社内資料：非臨床薬理試験(IMV23-009).
- 36) 社内資料：非臨床薬理試験(ONVT0125).
- 37) 社内資料：臨床薬理試験(POH0646).
- 38) 社内資料：母集団薬物動態解析(POH0458).
- 39) 社内資料：臨床薬理試験(POH0651).
- 40) Koiwai K, et al. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021; 10(8): 928-940.
- 41) 社内資料：海外第Ib相試験(TCD11863).
- 42) 社内資料：海外第I相試験(TED14154ノートA)
- 43) 社内資料：非臨床薬理試験(IVT0058).
- 44) 社内資料：非臨床薬理試験(IMP23-018).
- 45) Jiang H, et al. Leukemia. 2016; 30(2): 399-408.
- 46) 社内資料：非臨床薬理試験(ONVV0145).
- 47) Moreno L, et al. Clin Cancer Res. 2019; 25(10): 3176-3187.
- 48) ICH S9ガイドライン：29 October 2009.
- 49) ICH S9ガイドライン：12 June 2018.
- 50) 社内資料：非臨床薬理試験(TSK0154).
- 51) ICH S6(R1)ガイドライン：12 June 2011.
- 52) ICH S9ガイドライン：May 2010.
- 53) 社内資料：非臨床薬理試験(TOL1117).
- 54) 社内資料：非臨床薬理試験(HEM0123).
- 55) 社内資料：品質に関する概括資料(CTD2.3.P).

製造販売業者の  
氏名又は名称  
及び住所

製造販売元：サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

製品に関するお問い合わせ(文献請求先)：

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905

FAX (03)6301-3010

詳しくは製品情報  
サイトをご覧ください。



e-MR

検索

初回用 サークリサ®点滴速度換算表(IsaPd/IsaKd療法:Isa 10mg/kg)

体重 (kg)	投与量 (mg)	薬液量 (mL)	必要バイアル数		投与開始からの経過時間ごとの点滴速度 (mL/h)						IR発生後の再開点滴速度 (87.5mg/h)
			100mg	500mg	0~60分 (175mg/h)	60~90分 (225mg/h)	90~120分 (275mg/h)	120~150分 (325mg/h)	150~180分 (375mg/h)	180分~ (400mg/h)	
26	260	13.0			168	216	—	—	—	—	84
27	270	13.5			162	208	—	—	—	—	81
28	280	14.0			156	201	—	—	—	—	78
29	290	14.5			151	194	237	—	—	—	75
30	300	15.0			146	188	229	—	—	—	73
31	310	15.5			141	181	222	—	—	—	71
32	320	16.0			137	176	215	—	—	—	68
33	330	16.5			133	170	208	—	—	—	66
34	340	17.0			129	165	202	—	—	—	64
35	350	17.5			125	161	196	—	—	—	63
36	360	18.0			122	156	191	—	—	—	61
37	370	18.5			118	152	186	—	—	—	59
38	380	19.0			115	148	181	—	—	—	58
39	390	19.5			112	144	176	—	—	—	56
40	400	20.0			109	141	172	—	—	—	55
41	410	20.5			107	137	168	—	—	—	53
42	420	21.0			104	134	164	—	—	—	52
43	430	21.5			102	131	160	189	—	—	51
44	440	22.0			99	128	156	185	—	—	50
45	450	22.5			97	125	153	181	—	—	49
46	460	23.0			95	122	149	177	—	—	48
47	470	23.5			93	120	146	173	—	—	47
48	480	24.0			91	117	143	169	—	—	46
49	490	24.5			89	115	140	166	—	—	45
50	500	25.0			88	113	138	163	—	—	44
51	510	25.5			86	110	135	159	—	—	43
52	520	26.0			84	108	132	156	—	—	42
53	530	26.5			83	106	130	153	—	—	41
54	540	27.0			81	104	127	150	—	—	41
55	550	27.5			80	102	125	148	—	—	40
56	560	28.0			78	100	123	145	—	—	39
57	570	28.5			77	99	121	143	—	—	38
58	580	29.0			75	97	119	140	—	—	38
59	590	29.5			74	95	117	138	159	—	37
60	600	30.0			73	94	115	135	156	—	36
61	610	30.5			72	92	113	133	154	—	36
62	620	31.0			71	91	111	131	151	—	35
63	630	31.5			69	89	109	129	149	—	35
64	640	32.0			68	88	107	127	146	—	34
65	650	32.5			67	87	106	125	144	—	34
66	660	33.0			66	85	104	123	142	—	33
67	670	33.5			65	84	103	121	140	—	33
68	680	34.0			64	83	101	119	138	—	32
69	690	34.5			63	82	100	118	136	—	32
70	700	35.0			63	80	98	116	134	—	31
71	710	35.5			62	79	97	114	132	—	31
72	720	36.0			61	78	95	113	130	—	30
73	730	36.5			60	77	94	111	128	—	30
74	740	37.0			59	76	93	110	127	—	30
75	750	37.5			58	75	92	108	125	—	29
76	760	38.0			58	74	90	107	123	—	29
77	770	38.5			57	73	89	106	122	—	28
78	780	39.0			56	72	88	104	120	128	28
79	790	39.5			55	71	87	103	119	127	28
80	800	40.0			55	70	86	102	117	125	27
81	810	40.5			54	69	85	100	116	123	27
82	820	41.0			53	69	84	99	114	122	27
83	830	41.5			53	68	83	98	113	120	26
84	840	42.0			52	67	82	97	112	119	26
85	850	42.5			51	66	81	96	110	118	26
86	860	43.0			51	65	80	94	109	116	25
87	870	43.5			50	65	79	93	108	115	25
88	880	44.0			50	64	78	92	107	114	25
89	890	44.5			49	63	77	91	105	112	25
90	900	45.0			49	63	76	90	104	111	24
91	910	45.5			48	62	76	89	103	110	24
92	920	46.0			48	61	75	88	102	109	24
93	930	46.5			47	60	74	87	101	108	24
94	940	47.0			47	60	73	86	100	106	23
95	950	47.5			46	59	72	86	99	105	23
96	960	48.0			46	59	72	85	98	104	23
97	970	48.5			45	58	71	84	97	103	23
98	980	49.0			45	57	70	83	96	102	22
99	990	49.5			44	57	69	82	95	101	22
100	1,000	50.0			44	56	69	81	94	100	22

$$\text{点滴速度 (mL/h)} = \frac{\text{投与速度 (mg/h)} \times 25 (\text{mL} \cdot \text{kg}/\text{mg})}{\text{体重 (kg)}}$$

【参考】最短サークリサ投与時間 (IRが認められない場合)

- 40kg…1時間55分
- 60kg…2時間32分
- 50kg…2時間14分
- 70kg…2時間48分

2回目以降用 サークリサ® 点滴速度 換算表(IsaPd/IsaKd療法:Isa 10mg/kg)

体重 (kg)	投与量 (mg)	薬液量 (mL)	必要バイアル数		投与開始からの経過時間ごとの点滴速度 (mL/h)				IR発生後の再開点滴速度 (87.5mg/h)
			100mg	500mg	0~60分 (175mg/h)	60~90分 (275mg/h)	90~120分 (375mg/h)	120分~ (400mg/h)	
26	260	13.0			168	264	—	—	84
27	270	13.5			162	255	—	—	81
28	280	14.0			156	246	—	—	78
29	290	14.5			151	237	—	—	75
30	300	15.0			146	229	—	—	73
31	310	15.5			141	222	—	—	71
32	320	16.0			137	215	293	—	68
33	330	16.5			133	208	284	—	66
34	340	17.0			129	202	276	—	64
35	350	17.5			125	196	268	—	63
36	360	18.0			122	191	260	—	61
37	370	18.5			118	186	253	—	59
38	380	19.0			115	181	247	—	58
39	390	19.5			112	176	240	—	56
40	400	20.0			109	172	234	—	55
41	410	20.5			107	168	229	—	53
42	420	21.0			104	164	223	—	52
43	430	21.5			102	160	218	—	51
44	440	22.0			99	156	213	—	50
45	450	22.5			97	153	208	—	49
46	460	23.0			95	149	204	—	48
47	470	23.5			93	146	199	—	47
48	480	24.0			91	143	195	—	46
49	490	24.5			89	140	191	—	45
50	500	25.0			88	138	188	—	44
51	510	25.5			86	135	184	196	43
52	520	26.0			84	132	180	192	42
53	530	26.5			83	130	177	189	41
54	540	27.0			81	127	174	185	41
55	550	27.5			80	125	170	182	40
56	560	28.0			78	123	167	179	39
57	570	28.5			77	121	164	175	38
58	580	29.0			75	119	162	172	38
59	590	29.5			74	117	159	169	37
60	600	30.0			73	115	156	167	36
61	610	30.5			72	113	154	164	36
62	620	31.0			71	111	151	161	35
63	630	31.5			69	109	149	159	35
64	640	32.0			68	107	146	156	34
65	650	32.5			67	106	144	154	34
66	660	33.0			66	104	142	152	33
67	670	33.5			65	103	140	149	33
68	680	34.0			64	101	138	147	32
69	690	34.5			63	100	136	145	32
70	700	35.0			63	98	134	143	31
71	710	35.5			62	97	132	141	31
72	720	36.0			61	95	130	139	30
73	730	36.5			60	94	128	137	30
74	740	37.0			59	93	127	135	30
75	750	37.5			58	92	125	133	29
76	760	38.0			58	90	123	132	29
77	770	38.5			57	89	122	130	28
78	780	39.0			56	88	120	128	28
79	790	39.5			55	87	119	127	28
80	800	40.0			55	86	117	125	27
81	810	40.5			54	85	116	123	27
82	820	41.0			53	84	114	122	27
83	830	41.5			53	83	113	120	26
84	840	42.0			52	82	112	119	26
85	850	42.5			51	81	110	118	26
86	860	43.0			51	80	109	116	25
87	870	43.5			50	79	108	115	25
88	880	44.0			50	78	107	114	25
89	890	44.5			49	77	105	112	25
90	900	45.0			49	76	104	111	24
91	910	45.5			48	76	103	110	24
92	920	46.0			48	75	102	109	24
93	930	46.5			47	74	101	108	24
94	940	47.0			47	73	100	106	23
95	950	47.5			46	72	99	105	23
96	960	48.0			46	72	98	104	23
97	970	48.5			45	71	97	103	23
98	980	49.0			45	70	96	102	22
99	990	49.5			44	69	95	101	22
100	1,000	50.0			44	69	94	100	22

$$\text{点滴速度 (mL/h)} = \frac{\text{投与速度 (mg/h)} \times 25 (\text{mL} \cdot \text{kg} / \text{mg})}{\text{体重 (kg)}}$$

【参考】最短サークリサ投与時間 (IRが認められない場合)

- 40kg…1時間44分
- 50kg…2時間00分
- 60kg…2時間15分
- 70kg…2時間30分

IR発生時再開用 サークリサ®点滴速度 換算表(IsaPd/IsaKd療法:Isa 10mg/kg)

体重 (kg)	投与量 (mg)	薬液量 (mL)	必要バイアル数		投与開始からの経過時間ごとの点滴速度 (mL/h)							
			100mg	500mg	0~30分 (87.5mg/h)	30~60分 (137.5mg/h)	60~90分 (187.5mg/h)	90~120分 (237.5mg/h)	120~150分 (287.5mg/h)	150~180分 (337.5mg/h)	180~210分 (387.5mg/h)	210分~ (400mg/h)
26	260	13.0			84	132	180	228	—	—	—	—
27	270	13.5			81	127	174	220	—	—	—	—
28	280	14.0			78	123	167	212	—	—	—	—
29	290	14.5			75	119	162	205	—	—	—	—
30	300	15.0			73	115	156	198	—	—	—	—
31	310	15.5			71	111	151	192	—	—	—	—
32	320	16.0			68	107	146	186	—	—	—	—
33	330	16.5			66	104	142	180	218	—	—	—
34	340	17.0			64	101	138	175	211	—	—	—
35	350	17.5			63	98	134	170	205	—	—	—
36	360	18.0			61	95	130	165	200	—	—	—
37	370	18.5			59	93	127	160	194	—	—	—
38	380	19.0			58	90	123	156	189	—	—	—
39	390	19.5			56	88	120	152	184	—	—	—
40	400	20.0			55	86	117	148	180	—	—	—
41	410	20.5			53	84	114	145	175	—	—	—
42	420	21.0			52	82	112	141	171	—	—	—
43	430	21.5			51	80	109	138	167	—	—	—
44	440	22.0			50	78	107	135	163	—	—	—
45	450	22.5			49	76	104	132	160	—	—	—
46	460	23.0			48	75	102	129	156	—	—	—
47	470	23.5			47	73	100	126	153	180	—	—
48	480	24.0			46	72	98	124	150	176	—	—
49	490	24.5			45	70	96	121	147	172	—	—
50	500	25.0			44	69	94	119	144	169	—	—
51	510	25.5			43	67	92	116	141	165	—	—
52	520	26.0			42	66	90	114	138	162	—	—
53	530	26.5			41	65	88	112	136	159	—	—
54	540	27.0			41	64	87	110	133	156	—	—
55	550	27.5			40	63	85	108	131	153	—	—
56	560	28.0			39	61	84	106	128	151	—	—
57	570	28.5			38	60	82	104	126	148	—	—
58	580	29.0			38	59	81	102	124	145	—	—
59	590	29.5			37	58	79	101	122	143	—	—
60	600	30.0			36	57	78	99	120	141	—	—
61	610	30.5			36	56	77	97	118	138	—	—
62	620	31.0			35	55	76	96	116	136	—	—
63	630	31.5			35	55	74	94	114	134	—	—
64	640	32.0			34	54	73	93	112	132	151	—
65	650	32.5			34	53	72	91	111	130	149	—
66	660	33.0			33	52	71	90	109	128	147	—
67	670	33.5			33	51	70	89	107	126	145	—
68	680	34.0			32	51	69	87	106	124	142	—
69	690	34.5			32	50	68	86	104	122	140	—
70	700	35.0			31	49	67	85	103	121	138	—
71	710	35.5			31	48	66	84	101	119	136	—
72	720	36.0			30	48	65	82	100	117	135	—
73	730	36.5			30	47	64	81	98	116	133	—
74	740	37.0			30	46	63	80	97	114	131	—
75	750	37.5			29	46	63	79	96	113	129	—
76	760	38.0			29	45	62	78	95	111	127	—
77	770	38.5			28	45	61	77	93	110	126	—
78	780	39.0			28	44	60	76	92	108	124	—
79	790	39.5			28	44	59	75	91	107	123	—
80	800	40.0			27	43	59	74	90	105	121	—
81	810	40.5			27	42	58	73	89	104	120	—
82	820	41.0			27	42	57	72	88	103	118	—
83	830	41.5			26	41	56	72	87	102	117	—
84	840	42.0			26	41	56	71	86	100	115	119
85	850	42.5			26	40	55	70	85	99	114	118
86	860	43.0			25	40	55	69	84	98	113	116
87	870	43.5			25	40	54	68	83	97	111	115
88	880	44.0			25	39	53	67	82	96	110	114
89	890	44.5			25	39	53	67	81	95	109	112
90	900	45.0			24	38	52	66	80	94	108	111
91	910	45.5			24	38	52	65	79	93	106	110
92	920	46.0			24	37	51	65	78	92	105	109
93	930	46.5			24	37	50	64	77	91	104	108
94	940	47.0			23	37	50	63	76	90	103	106
95	950	47.5			23	36	49	63	76	89	102	105
96	960	48.0			23	36	49	62	75	88	101	104
97	970	48.5			23	35	48	61	74	87	100	103
98	980	49.0			22	35	48	61	73	86	99	102
99	990	49.5			22	35	47	60	73	85	98	101
100	1,000	50.0			22	34	47	59	72	84	97	100

$$\text{点滴速度 (mL/h)} = \frac{\text{投与速度 (mg/h)} \times 25 \text{ (mL} \cdot \text{kg/mg)}}{\text{体重 (kg)}}$$

## 初回用 サークリサ®点滴速度換算表 (Isa単剤/Isa+d療法:Isa 20mg/kg)

体重 (kg)	投与量 (mg)	薬液量 (mL)	必要バイアル数		投与開始からの経過時間ごとの点滴速度 (mL/h)						IR発生後の再開点滴速度 (87.5mg/h)
			100mg	500mg	0~60分 (175mg/h)	60~90分 (225mg/h)	90~120分 (275mg/h)	120~150分 (325mg/h)	150~180分 (375mg/h)	180分~ (400mg/h)	
26	520	26			84	108	132	156	—	—	42
27	540	27			81	104	127	150	—	—	41
28	560	28			78	100	123	145	—	—	39
29	580	29			75	97	119	140	—	—	38
30	600	30			73	94	115	135	156	—	36
31	620	31			71	91	111	131	151	—	35
32	640	32			68	88	107	127	146	—	34
33	660	33			66	85	104	123	142	—	33
34	680	34			64	83	101	119	138	—	32
35	700	35			63	80	98	116	134	—	31
36	720	36			61	78	95	113	130	—	30
37	740	37			59	76	93	110	127	—	30
38	760	38			58	74	90	107	123	—	29
39	780	39			56	72	88	104	120	128	28
40	800	40			55	70	86	102	117	125	27
41	820	41			53	69	84	99	114	122	27
42	840	42			52	67	82	97	112	119	26
43	860	43			51	65	80	94	109	116	25
44	880	44			50	64	78	92	107	114	25
45	900	45			49	63	76	90	104	111	24
46	920	46			48	61	75	88	102	109	24
47	940	47			47	60	73	86	100	106	23
48	960	48			46	59	72	85	98	104	23
49	980	49			45	57	70	83	96	102	22
50	1,000	50			44	56	69	81	94	100	22
51	1,020	51			43	55	67	80	92	98	21
52	1,040	52			42	54	66	78	90	96	21
53	1,060	53			41	53	65	77	88	94	21
54	1,080	54			41	52	64	75	87	93	20
55	1,100	55			40	51	63	74	85	91	20
56	1,120	56			39	50	61	73	84	89	20
57	1,140	57			38	49	60	71	82	88	19
58	1,160	58			38	48	59	70	81	86	19
59	1,180	59			37	48	58	69	79	85	19
60	1,200	60			36	47	57	68	78	83	18
61	1,220	61			36	46	56	67	77	82	18
62	1,240	62			35	45	55	66	76	81	18
63	1,260	63			35	45	55	64	74	79	17
64	1,280	64			34	44	54	63	73	78	17
65	1,300	65			34	43	53	63	72	77	17
66	1,320	66			33	43	52	62	71	76	17
67	1,340	67			33	42	51	61	70	75	16
68	1,360	68			32	41	51	60	69	74	16
69	1,380	69			32	41	50	59	68	72	16
70	1,400	70			31	40	49	58	67	71	16
71	1,420	71			31	40	48	57	66	70	15
72	1,440	72			30	39	48	56	65	69	15
73	1,460	73			30	39	47	56	64	68	15
74	1,480	74			30	38	46	55	63	68	15
75	1,500	75			29	38	46	54	63	67	15
76	1,520	76			29	37	45	53	62	66	14
77	1,540	77			28	37	45	53	61	65	14
78	1,560	78			28	36	44	52	60	64	14
79	1,580	79			28	36	44	51	59	63	14
80	1,600	80			27	35	43	51	59	63	14
81	1,620	81			27	35	42	50	58	62	14
82	1,640	82			27	34	42	50	57	61	13
83	1,660	83			26	34	41	49	56	60	13
84	1,680	84			26	33	41	48	56	60	13
85	1,700	85			26	33	40	48	55	59	13
86	1,720	86			25	33	40	47	55	58	13
87	1,740	87			25	32	40	47	54	57	13
88	1,760	88			25	32	39	46	53	57	12
89	1,780	89			25	32	39	46	53	56	12
90	1,800	90			24	31	38	45	52	56	12
91	1,820	91			24	31	38	45	52	55	12
92	1,840	92			24	31	37	44	51	54	12
93	1,860	93			24	30	37	44	50	54	12
94	1,880	94			23	30	37	43	50	53	12
95	1,900	95			23	30	36	43	49	53	12
96	1,920	96			23	29	36	42	49	52	11
97	1,940	97			23	29	35	42	48	51	11
98	1,960	98			22	29	35	41	48	51	11
99	1,980	99			22	28	35	41	47	51	11
100	2,000	100			22	28	34	41	47	50	11
110	2,200	110	2	4	40	51	63	74	85	91	20

【サークリサ投与量が2,000mgを超える場合】例：体重110kgの場合（サークリサ2,200mg）  
250mL点滴バッグを2つ用意し、1バッグあたり100mg 1バイアル、500mg 2バイアルを用いて調製する。  
点滴速度の変化は110kgの半分の場合と同じで、2バッグ目の投与速度は180分～の投与速度（91mL/h）にて投与終了まで投与する。

$$\text{点滴速度 (mL/h)} = \frac{\text{投与速度 (mg/h)} \times 12.5 (\text{mL} \cdot \text{kg} / \text{mg})}{\text{体重 (kg)}}$$

【参考】最短サークリサ投与時間 (IRが認められない場合)

40kg…3時間4分 50kg…3時間34分 60kg…4時間4分  
70kg…4時間34分 110kg…6時間34分

## 2回目以降用 サークリサ® 点滴速度 換算表 (Isa単剤/Isa+d療法: Isa 20mg/kg)

体重 (kg)	投与量 (mg)	薬液量 (mL)	必要バイアル数		投与開始からの経過時間ごとの点滴速度 (mL/h)				IR発生後の再開点滴速度 (87.5mg/h)
			100mg	500mg	0~60分 (175mg/h)	60~90分 (275mg/h)	90~120分 (375mg/h)	120分~ (400mg/h)	
26	520	26			84	132	180	192	42
27	540	27			81	127	174	185	41
28	560	28			78	123	167	179	39
29	580	29			75	119	162	172	38
30	600	30			73	115	156	167	36
31	620	31			71	111	151	161	35
32	640	32			68	107	146	156	34
33	660	33			66	104	142	152	33
34	680	34			64	101	138	147	32
35	700	35			63	98	134	143	31
36	720	36			61	95	130	139	30
37	740	37			59	93	127	135	30
38	760	38			58	90	123	132	29
39	780	39			56	88	120	128	28
40	800	40			55	86	117	125	27
41	820	41			53	84	114	122	27
42	840	42			52	82	112	119	26
43	860	43			51	80	109	116	25
44	880	44			50	78	107	114	25
45	900	45			49	76	104	111	24
46	920	46			48	75	102	109	24
47	940	47			47	73	100	106	23
48	960	48			46	72	98	104	23
49	980	49			45	70	96	102	22
50	1,000	50			44	69	94	100	22
51	1,020	51			43	67	92	98	21
52	1,040	52			42	66	90	96	21
53	1,060	53			41	65	88	94	21
54	1,080	54			41	64	87	93	20
55	1,100	55			40	63	85	91	20
56	1,120	56			39	61	84	89	20
57	1,140	57			38	60	82	88	19
58	1,160	58			38	59	81	86	19
59	1,180	59			37	58	79	85	19
60	1,200	60			36	57	78	83	18
61	1,220	61			36	56	77	82	18
62	1,240	62			35	55	76	81	18
63	1,260	63			35	55	74	79	17
64	1,280	64			34	54	73	78	17
65	1,300	65			34	53	72	77	17
66	1,320	66			33	52	71	76	17
67	1,340	67			33	51	70	75	16
68	1,360	68			32	51	69	74	16
69	1,380	69			32	50	68	72	16
70	1,400	70			31	49	67	71	16
71	1,420	71			31	48	66	70	15
72	1,440	72			30	48	65	69	15
73	1,460	73			30	47	64	68	15
74	1,480	74			30	46	63	68	15
75	1,500	75			29	46	63	67	15
76	1,520	76			29	45	62	66	14
77	1,540	77			28	45	61	65	14
78	1,560	78			28	44	60	64	14
79	1,580	79			28	44	59	63	14
80	1,600	80			27	43	59	63	14
81	1,620	81			27	42	58	62	14
82	1,640	82			27	42	57	61	13
83	1,660	83			26	41	56	60	13
84	1,680	84			26	41	56	60	13
85	1,700	85			26	40	55	59	13
86	1,720	86			25	40	55	58	13
87	1,740	87			25	40	54	57	13
88	1,760	88			25	39	53	57	12
89	1,780	89			25	39	53	56	12
90	1,800	90			24	38	52	56	12
91	1,820	91			24	38	52	55	12
92	1,840	92			24	37	51	54	12
93	1,860	93			24	37	50	54	12
94	1,880	94			23	37	50	53	12
95	1,900	95			23	36	49	53	12
96	1,920	96			23	36	49	52	11
97	1,940	97			23	35	48	52	11
98	1,960	98			22	35	48	51	11
99	1,980	99			22	35	47	51	11
100	2,000	100			22	34	47	50	11
110	2,200	110	2	4	40	63	85	91	20

【サークリサ投与量が2,000mgを超える場合】例：体重110kgの場合（サークリサ2,200mg）  
250mL点滴バッグを2つ用意し、1バッグあたり100mg 1バイアル、500mg 2バイアルを用いて調製する。  
点滴速度の変化は110kgの半分の55kgの場合と同じで、2バッグ目の投与速度は120分～の投与速度（91mL/h）にて投与終了まで投与する。

$$\text{点滴速度 (mL/h)} = \frac{\text{投与速度 (mg/h)} \times 12.5\text{mL} \cdot \text{kg/mg}}{\text{体重 (kg)}}$$

【参考】最短サークリサ投与時間 (IRが認められない場合)

40kg…2時間45分 50kg…3時間15分 60kg…3時間45分  
70kg…4時間15分 110kg…6時間15分

IR発生時再開用 サークリサ®点滴速度 換算表(Isa単剤/Isa+d療法:Isa 20mg/kg)

体重 (kg)	投与量 (mg)	薬液量 (mL)	必要バイアル数		投与開始からの経過時間ごとの点滴速度 (mL/h)							
			100mg	500mg	0~30分 (87.5mg/h)	30~60分 (137.5mg/h)	60~90分 (187.5mg/h)	90~120分 (237.5mg/h)	120~150分 (287.5mg/h)	150~180分 (337.5mg/h)	180~210分 (387.5mg/h)	210分~ (400mg/h)
26	520	26			42	66	90	114	138	162	—	—
27	540	27			41	64	87	110	133	156	—	—
28	560	28			39	61	84	106	128	151	—	—
29	580	29			38	59	81	102	124	145	—	—
30	600	30			36	57	78	99	120	141	—	—
31	620	31			35	55	76	96	116	136	—	—
32	640	32			34	54	73	93	112	132	151	—
33	660	33			33	52	71	90	109	128	147	—
34	680	34			32	51	69	87	106	124	142	—
35	700	35			31	49	67	85	103	121	138	—
36	720	36			30	48	65	82	100	117	135	—
37	740	37			30	46	63	80	97	114	131	—
38	760	38			29	45	62	78	95	111	127	—
39	780	39			28	44	60	76	92	108	124	—
40	800	40			27	43	59	74	90	105	121	—
41	820	41			27	42	57	72	88	103	118	—
42	840	42			26	41	56	71	86	100	115	119
43	860	43			25	40	55	69	84	98	113	116
44	880	44			25	39	53	67	82	96	110	114
45	900	45			24	38	52	66	80	94	108	111
46	920	46			24	37	51	65	78	92	105	109
47	940	47			23	37	50	63	76	90	103	106
48	960	48			23	36	49	62	75	88	101	104
49	980	49			22	35	48	61	73	86	99	102
50	1,000	50			22	34	47	59	72	84	97	100
51	1,020	51			21	34	46	58	70	83	95	98
52	1,040	52			21	33	45	57	69	81	93	96
53	1,060	53			21	32	44	56	68	80	91	94
54	1,080	54			20	32	43	55	67	78	90	93
55	1,100	55			20	31	43	54	65	77	88	91
56	1,120	56			20	31	42	53	64	75	86	89
57	1,140	57			19	30	41	52	63	74	85	88
58	1,160	58			19	30	40	51	62	73	84	86
59	1,180	59			19	29	40	50	61	72	82	85
60	1,200	60			18	29	39	49	60	70	81	83
61	1,220	61			18	28	38	49	59	69	79	82
62	1,240	62			18	28	38	48	58	68	78	81
63	1,260	63			17	27	37	47	57	67	77	79
64	1,280	64			17	27	37	46	56	66	76	78
65	1,300	65			17	26	36	46	55	65	75	77
66	1,320	66			17	26	36	45	54	64	73	76
67	1,340	67			16	26	35	44	54	63	72	75
68	1,360	68			16	25	34	44	53	62	71	74
69	1,380	69			16	25	34	43	52	61	70	72
70	1,400	70			16	25	33	42	51	60	69	71
71	1,420	71			15	24	33	42	51	59	68	70
72	1,440	72			15	24	33	41	50	59	67	69
73	1,460	73			15	24	32	41	49	58	66	68
74	1,480	74			15	23	32	40	49	57	65	68
75	1,500	75			15	23	31	40	48	56	65	67
76	1,520	76			14	23	31	39	47	56	64	66
77	1,540	77			14	22	30	39	47	55	63	65
78	1,560	78			14	22	30	38	46	54	62	64
79	1,580	79			14	22	30	38	45	53	61	63
80	1,600	80			14	21	29	37	45	53	61	63
81	1,620	81			14	21	29	37	44	52	60	62
82	1,640	82			13	21	29	36	44	51	59	61
83	1,660	83			13	21	28	36	43	51	58	60
84	1,680	84			13	20	28	35	43	50	58	60
85	1,700	85			13	20	28	35	42	50	57	59
86	1,720	86			13	20	27	35	42	49	56	58
87	1,740	87			13	20	27	34	41	48	56	57
88	1,760	88			12	20	27	34	41	48	55	57
89	1,780	89			12	19	26	33	40	47	54	56
90	1,800	90			12	19	26	33	40	47	54	56
91	1,820	91			12	19	26	33	39	46	53	55
92	1,840	92			12	19	25	32	39	46	53	54
93	1,860	93			12	18	25	32	39	45	52	54
94	1,880	94			12	18	25	32	38	45	52	53
95	1,900	95			12	18	25	31	38	44	51	53
96	1,920	96			11	18	24	31	37	44	50	52
97	1,940	97			11	18	24	31	37	43	50	52
98	1,960	98			11	18	24	30	37	43	49	51
99	1,980	99			11	17	24	30	36	43	49	51
100	2,000	100			11	17	23	30	36	42	48	50
110	2,200	110	2	4	10	16	21	27	33	38	44	45

$$\text{点滴速度 (mL/h)} = \frac{\text{投与速度 (mg/h)} \times 12.5 \text{ (mL} \cdot \text{kg/mg)}}{\text{体重 (kg)}}$$

